前　言

“21 世纪将是生命科学的世纪”，这种说法引起人们的关注．本世纪从 60 年代起，大批数学家、物理学家、力学家以及控制论专家，从航天学、核物理学等研究部门转向生物科学领域，生物学的发展吸引了各行各业的科学家，历史的事实证实了，不同学科对生物科学的渗透，使得生物学得到很大的发展．例如分子生物学的开创性著作《生命是什么》，就是奥地利物理学家、量子力学创始人之一薛定谔 1944 年发表的；1948 年维纳的《控制论》把生物系统的研究和通讯控制系统的研究联系起来；又如 DNA 双螺旋结构立体模型、三联遗传密码、都是物理学家所提出，在神经科学中神经膜传导的 H-H 方程和侧抑制神经网络的 Hartline 方程都获得到诺贝尔奖，这一切说明学科的相互渗透是目前科学发展的重要特征之一．

近代生物科学的发展可以说有两个特点：一是微观方向的发展，如“细胞生物学”、“分子生物学”、“量子生物学”的发展等等，显微镜的出现使得生物科学向微观方向发展得到了可能．显微镜下人们可以看到生物的细胞和细胞的结构，但是显微镜下无法使人们了解各种细胞群体之间的互相作用．作为一个系统，它的发展过程以及发展趋势，就必须用数学的方法来研究．人们可以通过显微镜观察和实验去了解生物细胞的各种特性，但是显微镜和实验都不能得到综合的结论，而这种结论也必需用数学的方法来进行，因此也可以说生命科学的微观方向发展必不可少的要引用数学方法．生物科学另一发展特点是宏观方向，从研究生物体的器官、整体到研究种

群、群落、生态圈．生物体、生物器官、细胞分子的研究，我们都可以通过观察和实验来进行，但是对于生态学的研究则不完全是这样，数学的推理显示了特别的重要性，可以说生态学是一个以推理为主体的科学，所以有人说“生态学就是数学”．

人们深信数学也将象显微镜一样帮助人们去揭示生命的奥秘．生物数学的研究就是通过数学模型来实现的，只要模型的建立符合生物发展规律，然后通过对模型的数学推理，进而发现新的生命现象．就如人们周知的事实一样，在天体力学的发展史中曾有利用万有引力的假设，依靠数学模型和严格的数学推算，准确的预测尚未被人们发现的天体的具体位置和大小，人们也深信数学在生命科学中的地位．数学模型不但可以帮助人们去研究生物体、了解生物体，而且可以帮助人们去把生物现象与工程联系起来，为生物工程的理论工作展现出美好的前景．

生物数学研究工作本身也推动了数学的发展．人们发现，不但以前许多数学中的古典方法在生物科学中得到了很好的利用，而且对生物科学问题的研究，也给数学工作者提出了许多新的课题．例如近些年来人们很有兴趣的关于混沌现象的研究等等，这种新的课题的出现并非偶然，因为数学从研究非生命体到研究有生命体是从简单到复杂的一个飞跃．

生物数学是一门独立的学科，是一门边缘性的新兴的学科，它的内容是十分广泛十分丰富的，在 1984 年第一届全国生物数学会期间，许多同志提出希望出一本小册子，向我国读者全面地介绍一下生物数学的基本内容，但就目前情况我们还很难做到“全面”，只是在第一届全国生物数学会议学术讨论内容的基础上，确定了这本书的主要内容，这绝非生物数学的全部，还有很多重要内容由于时间和人力关系，我们还没有收辑到书中，例如酶动力学、生物数量经济学等等，我们将用

别的办法来加以补充．本书重点在于介绍生物数学各个分支的基本内容，而对于所用到的数学方法则只能作简单介绍．

由于生物数学是一个新兴的学科，发展又很快，我国学者从事这个学科的研究工作时间也不长，书中难免会有疏漏或错误，望读者不吝指教为感。

陈兰荪

1986年5月

目　　录

前言
第一章　种群生态学模型……陈兰荪(1)
第二章　统计生态学……李典谟(41)
第三章　关于神经网络的某些数学理论……汪云九(68)
第四章　数量植物生理学……王天铎　张建新(100)
第五章　生物系统分析……欧阳楷(119)
第六章　药物动力学……周怀梧(155)
第七章　数量分类学……徐克学(185)
第八章　统计微生物学……刘垂玕(205)
第九章　数学遗传学……杨义群　吕慧能(242)

第一章　种群生态学模型

陈　兰　荪
（中国科学院数学研究所）

一、引　言

在生物科学的研究中，人们往往从两个角度去考察问题．一是考察生物体的微观性态，例如一个生物体的各种器官、细胞、分子等的性质．而另一个研究的方向则是宏观的研究，不但研究生物体本身，而且研究生物体的生存与周围环境的关系，这就是生态学．生态学中的主要概念不是器官、细胞、分子，而是种群、群落和生物圈，并且常常不是以某个生物体为主要研究对象，而是研究某个生物种（即种群）．既然是研究生物体（种群）的生存与环境的“关系”，这里的环境当然不仅包括自然环境，例如气象条件与地理环境等，而且包含别的生物体（种群）的存在．例如研究大熊猫的生态学问题，不仅要研究大熊猫所处的地理环境、气象条件，而且要研究它的主要食物——竹子的生存情况以及天敌（黑熊等凶猛动物）的存在和对大熊猫的伤害情况．因而这个研究生物体与环境“关系”的科学，可以换一句话来说是研究某种生态“系统”的科学．既然是研究“系统”，则显然不能只用实验与观察的方法来达到研究的目的，还要加之于“分析”，这样无疑数学的工具是必不可少的，所以有人甚至于说“生态学就是数学”，这话也是有一定道理的．

这种各种群与自然环境之间的“关系”，或者说这种在一定自然环境下的“系统”，往往可以通过一个数学的模型来描述.这样的模型就称为种群生态学模型. 在种群生态学中,我们的目的是要想办法去建立能够比较准确地描述这个生态系统的数学模型,然后通过数学的计算和数学理论分析去解释,去了解一些生态现象,以达到人类对某些生态现象的控制.

二、单种群模型

在自然界中，真正的单一的种群是没有的. 每一个种群在自然界中都属于某一个层次，常常存在它的“高一层次”的种群(即它的捕食者)，也存在它的“同一层次”的种群(资源的竞争者)和它的“低一层次”的种群（它的食物供应者). 即使是这样,为了更好地掌握一般原理,我们研究单种群模型也是必要的，而把其他各层次的种群的存在和自然环境因素都归结于模型的参数,概括为其“内禀增长率”、“容纳量”等，这样使得问题简化,便于对基本原理的研究.

我们要研究某一种群数量随着时间的变化规律，这样就可能有两种情形.

(i) 对于寿命比较长、世代重叠的种群，而且数量很大时，其数量的变化常常可以近似地看成是一个连续过程. 这种情况的数学模型通常可用微分方程来描述.

(ii) 寿命比较短、世代不重叠的种群，或者虽然寿命比较长、世代重叠的种群,但数量比较少时，其数量的变化常用一差分方程来描述.

因而种群数学模型中就有上述两大类. 对于连续时间的模型,有时我们不是研究种群的总数量的变化规律,而是研究其密度的变化规律,这样又有两种情况:

(a) 如果所研究的种群在空间中的密度分布大致均匀，这时的数学模型将是一个常微分方程.

(b) 如果所研究的种群在空间中的密度分布是不均匀的，而且种群可以由高密度往低密度流动，这时的数学模型将是一个偏微分方程.

(一) 连续增长的单种群模型

我们假设所研究的种群密度分布是均匀的，只是时间 t 的函数，以 $N(t)$ 记种群在时刻 t 的密度，最为简单的数学模型就是

$$dN/dt = rN \tag{1-1}$$

易解出得

$$N(t) = N(0)\exp[rt] \tag{1-2}$$

这里 r 是种群的内禀自然增长率(出生率减去死亡率)，我们假定它为一常数. 这种模型过分简单，对于一般的种群都不实用，例如很明显，如果 $r > 0$，由(1-2)可以看出当 $t \to \infty$ 时，则 $N(t) \to \infty$. 在自然界中，种群的密度均非无限增加，而是由于自然环境的约束，种群密度有一个最大限度，记为 K. 1938 年 Verhulst-Pearl 提出修改模型(1-1)为

$$dN/dt = rN(K - N)/K \tag{1-3}$$

这个 K 称为负载容量(也称容纳量). 当然模型(1-3)也是可以求解的，而且容易看出模型(1-3)有两个平衡点，其一是 $N = 0$，另一个则是 $N = K$（当初值取到

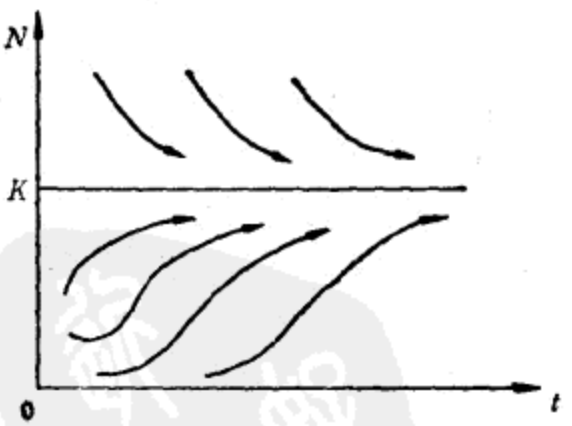


图 1.1

$N_0 = 0$ 或 $N_0 = K$ 时，有 $dN/dt = 0$)。平衡点 $N = 0$ 是不稳定的(任何接近于 $N = 0$ 的初值出发的(1-3)的解当 t 增加时都远离 $N=0$)。而平衡点 $N = k$ 是渐近稳定的［对于任意给定的 $\varepsilon > 0$，必存在 $\delta > 0$，使当初始值在 $(K - \delta, K + \delta)$ 内的任意解，$N(t)$ 都有 $|K - N(t)| < \varepsilon$，且当 $t \to \infty$ 时，$N(t) \to K$］。而且平衡点 $N = K$ 不仅是渐近稳定的，而且是全局渐近稳定的(对于任何初始 $N(0) = N_0 > 0$ 出发的解 $N(t)$ 都有当 $t \to \infty$ 时 $N(t) \to K$)。这就说明由模型(1-3)所描述的生态现象必将达到生态平衡(种群不会绝灭，也不会无限繁殖)。

我们看到模型(1-3)比模型(1-1)仅是右端多了一个因子 $(K - N)/K$，这个因素我们称为密度制约因素。我们可以看出这个密度制约因素只和种群密度 N 起线性的关系，因此我们称模型(1-3)为具有线性密度制约机理的单种群连续时间模型。实验证明，这种模型也只能适应于低等生物，例如细菌、酵母或浮游藻类等，用于一般动物种群偏差还是很大。人们认为引起这种情况的原因之一是密度制约因素的线性化，因而提出以非线性密度制约因子（记为 $F(N)$）来代替(1-3)中的线性密度制约因子 $(K - N)/K$，就得到一个一般性的单种群模型

$$dN/dt = NF(N) \tag{1-4}$$

我们要研究种群密度 $N(t)$ 随着时间 t 的变化而变化的规律，首先人们关心的问题是种群是否可以长期地生存下去？在什么情况下才可能使种群长期生存下去？如果模型(1-4)可以用来描述种群的增长规律，则上述两个问题就化为数学问题：即方程是否存在稳定正平衡位置？这个正平衡位置是否是大范围稳定的？或者说这个正平衡位置的吸引区域有多大？这里所谓方程(1-4)的正平衡位置就是使 $F(N^*) = 0$ 的点，且 $N^* > 0$。对于方程(1-4)，以上几个问题在数学上是很容易

得到答案的：如果 $N = N^*$ 是正平衡点，且函数 $F(N)$ 具有性质 (i) 当 $N > N^*$ 时，$F(N) < 0$；(ii) 当 $N < N^*$ 时，$F(N) > 0$，则正平衡位置 $N = N^*$ 是大范围（全局）稳定的.

模型(1-4)我们没有考虑到人的控制因素，如果把人的控制因素考虑在内，模型(1-4)则变成

$$dN/dt = NF(N) - u(t) \tag{1-5}$$

或

$$dN/dt = NF(N) - u(t)N \tag{1-6}$$

这里的 $u(t)$ 便是人的控制量，例如以 (1-4) 表示鱼的增长模型，则模型(1-5)中的 $u(t)$ 可以看成是在时刻 t 人捕捞鱼的数量. 所以人们常利用模型(1-5)来研究如何捕鱼(即如何选择控制函数 $u(t)$)，使得我们养鱼的总收获量最大，而且又不会破坏水中鱼的生态平衡. 又例如以 (1-4) 表示农田中害虫的增长模型，则模型(1-6)中的 $u(t)$ 可以看成是在时刻 t 人们向农田喷洒农药的数量，因而人们常可利用模型(1-6)来研究如何安排喷洒农药的数量 (即如何选择控制函数 $u(t)$)，使得我们能控制住农田中害虫的增加使之不影响农作物的生长而且所使用的农药量为最少. 这些问题我们都可以用标准的控制论方法得到解决.

对于单种群连续时间的模型，例如最为简单的模型(1-3)，也只是一种近似情况，实际上还需要考虑以下的情况.

(i) 我们在(1-3)中假定 r 和 K 都是常数，但实际上，每一种群的内禀增长率 r 是与时间有关的，例如在一年中春、夏、秋、冬的增长率不一样，所以 r 可能是 t 的函数 $r(t)$，特别是周期函数. 而容纳量 K 也同样可能与时间有关变成 $K(t)$，这样模型(1-3)则变成：

$$dN/dt = r(t)N\left(1 - \frac{N}{K(t)}\right) \tag{1-7}$$

(ii) 我们在(1-3)中没有考虑到时滞因素的影响，在实际中密度制约因子会有某种内在的时滞，例如有一个有限的特征数量记为 T，这样模型(1-3)则变成：

$$dN/dt = rN\left[1 - \frac{N(t-T)}{K}\right] \qquad (1\text{-}8)$$

关于模型(1-7)和(1-8)，在生态学中主要希望了解的问题仍是：种群是否绝灭或是长期生存.但研究这种模型的困难程度大大地增加了，特别是(1-8)相当于一个无限维的微分方程.如果再考虑密度制约是非线性时，这种模型解的性质就十分复杂，例如 Glass-Mackey 血液细胞模型

$$dx/dt = f[x(t-\tau)] - bx(t)$$

其中 $f(x) = \frac{ax}{1+x^n}$，n 为整数. 通过计算可以知道这种模型存在混沌现象[2].

(二) 离散时间的单种群模型

我们已知道，对于寿命短、世代不重叠的种群，例如某些昆虫类，要用离散时间的模型来描述，这时相应于(1-1)即有

$$N(t+1) = \lambda N(t) \text{(或 } N(t+1) - N(t) = rN(t)) \qquad (1\text{-}9)$$

$\lambda > 0$，这里 $N(t)$ 是代表第 t 代种群的密度(或个数). 这个模型也与 (1-1) 一样没有考虑到环境对于种群的密度制约，$\lambda > 1$ 时 $N(t)$ 随 t 无限增长. 相应于模型 (1-3)，则有线性密度制约模型

$$N(t+1) = N(t)\left[1 + r\left(1 - \frac{N(t)}{K}\right)\right] \qquad (1\text{-}10)$$

(1-10)是模型(1-3)从数学形式上的直接演变而来，但(1-10)用于种群模型是有缺陷的. 容易看出来，当 $N(t) > K\left(1+\frac{1}{r}\right)$ 时 $N(t+1) < 0$，这是不适用的，因为种群的

密度(个数)不可能是负数，因而在实际中常用的离散时间线性密度制约模型为

$$N(t+1)=N(t)\exp\left[r\left(1-\frac{N(t)}{K}\right)\right] \qquad (1\text{-}11)$$

这样就避免了出现负密度的问题. 如果考虑非线性密度制约，对应于模型(1-4)，我们有：

$$N(t+1)=N(t)F[N(t)] \text{（或写成 } N(t+1)=g[N(t)]) \qquad (1\text{-}12)$$

关于离散时间的单种群模型 (1-9)—(1-12)，我们所要讨论的问题也和连续模型一样，要考虑平衡位置 $N=N^*$ $(F(N^*)=1)$ 的稳定性、全局稳定性以及周期解的问题. 对于模型(1-12)，如果有平衡位置 $N=N^*$，则容易知道 $N=N^*$ 是稳定的条件为

$$-2<N^*\left(\frac{\partial F}{\partial N}\right)_{N=N^*}<0 \text{（或 } \left|\frac{d}{dN}g(N)\right|_{N=N^*}<1) \qquad (1\text{-}13)$$

如果(1-12)有唯一的正平衡位置 $N=N^*$，而且这平衡位置是稳定的，则 $N=N^*$ 为全局稳定的充要条件为：

对于所有的 $N>0$ 有 $g[g(N)]>N$ (1-14)

注意这里所谓全局稳定就是说，对于所有的初始值 $N(0)=N_0>0$ 出发的方程(1-12)的解 $N(t)$，当 $t\to\infty$ 时有 $N(t)\to N^*$.

以后我们可记 $g[g(N)]=g^2(N)$，$g[g^2(N)]=g^3(N)\cdots g[g^{k-1}(N)]=g^k(N)$.

平衡位置的全局稳定性说明了模型所描述的种群终将获得生态平衡，其密度稳定于某一个数值. 如果平衡态为不稳定，是否就说明种群在生态上不能达到平衡或则绝种或则无限增长呢？对于离散时间模型则不尽然，有时虽然模型仅有一个正平衡位置且为不稳定，模型还可以存在周期解，也就是

说，种群密度在某数值范围内周期性变化，既不绝灭也不无限增长，这在生态上说也是平衡的，我们可以暂且称之为动态平衡。这里所说周期解，也就是存在一个正整数 k，使得差分方程有解 $N(t)$，满足 $N(t+k)=N(t)$，而当 $i<k$ 时，$N(t+i)\neq N(t)$. 这个解 $N(t)$ 我们称为差分方程的周期为 k 的周期解. 其上的每一点 $N(t+i)(i=0,1,\cdots,k)$，我们都称为周期为 k 的周期点.

一个差分方程的模型的解具有比微分方程的解复杂得多的性质，我们可以从关于模型(1-11)的计算来说明这个复杂性.

对于模型(1-11)容易知道 $N=K$ 是唯一正平衡位置，这个平衡位置当 $0<r<2$ 时是稳定的，而且是全局稳定的；当 r 变为 $r>2$ 时则平衡位置变成不稳定，但出现周期为 2 的周期解，称为两点环，这个两点环是稳定的，在此情况下种群密度平衡在这个两点环上. 如果 r 继续增长下去，则两点环又变成不稳定的，出现稳定的四点环等等，由此得到表 1.1.

表 1.1

定性性质	r 值范围
全局稳定平衡点	$2>r>0$
稳定两点环	$2.526>r>2$
稳定四点环	$2.656>r>2.526$
稳定八点环，当 r 增加时周期变成 $2^4, 2^5, \cdots, 2^n$	$2.692>r>2.656$
混沌现象(任意周期)	$r>2.692$

表 1 中平衡点的稳定性，可以利用 (1-13) 和 (1-14) 来判定，对于周期点的判定也一样. 如果 $N=\bar{N}$ 是周期

为 k 的周期点，则 $N=\bar{N}$ 为渐近稳定的充分条件为

$$\left|\frac{d}{dN}g^k(N)\right|_{N=\bar{N}}<1 \tag{1-15}$$

如果对于这个周期点 $N=\bar{N}$ 有

$$\left|\frac{d}{dN}g^k(N)\right|_{N=\bar{N}}=0 \tag{1-16}$$

则这个周期点 $N=\bar{N}$ 称为超稳定周期点。

从表 1.1 中我们可以知道，参数 r 有一系列特殊的数值，使得模型（1-11）的性质在此发生突变。例如当 $r<2$ 时(1-11)存在唯一稳定平衡点，当 $r>2$ 时这平衡点失去了稳定性，变成不稳定，但是在它的左右出现一对稳定的周期为 2 的周期点。随着 r 的增大，这个稳定的周期为 2 的周期点越是稳定，在 2 和 2.526 之间存在某个 $r=r_1$，使(1-11)出现超稳的周期为 2 的周期点。当 r 继续增加时，这个周期为 2 的周期点又失去稳定性，变成不稳定并同时出现稳定的周期为 4 的周期点，然后在某个 $r=r_2$ 处这个周期为 4 的周期轨道又成为超稳定的。如此继续下去，这就是人们称之为“倍周期分岔现象”，我们得到一个 r 值的序列

$$2<r_1<r_2<\cdots<r_n<r_{n+1}<\cdots$$

对应的模型(1-11)有超稳定的 2^n 周期点，而在每一个 r_{n-1} 和 r_n 之间则有分岔参数值 r_n^*，使当 $r\in(r_{n-1},r_n^*)$ 时，(1-11)有稳定的 2^{n-1} 周期点，而无周期为 2^n 的周期点，当 $r\in(r_n^*,r_n)$ 时，(1-11)的 2^{n-1} 周期的周期点失去稳定性变成不稳定，并且开始出现稳定的 2^n 周期的周期点，这样我们得到 r 的一个对应于倍周期分岔值的序列

$$r_1^*<r_2^*<\cdots<r_n^*<r_{n+1}^*<\cdots \tag{1-17}$$

而与这些分岔参数值 $r_i^*(i=1,2,\cdots,n\cdots)$ 对应的(1-11)具有周期点的周期则产生另一个数列(顺序与 (1-17)

相反）

$3, 5, 7, 9, \cdots, 3\times 2, 5\times 2, \cdots, 3\times 2^2, 5\times 2^2, \cdots, 2^3, 2^2, 2, 1.$

这就是著名的 Sarkovskii 序，由这个序列我们可以看出：

如果模型(1-12)有周期为 3 的周期点，则有以任何正整数为周期的周期点（称为混沌现象）。这个结论 1975 年被 Li 和 Yrok 重新得到证明.

在计算中直接计算分岔参数值不如计算超稳定周期点出现时所对应的参数值容易。Feigenbaum 计算了这样一种对应于超稳周期的 r_n，他发现当 $n\to\infty$ 时，r_n 趋于确定的极限 $r_\infty = 1.40115\cdots$并且

$$\lim_{n\to\infty}\frac{r_n - r_{n+1}}{r_{n+1} - r_{n+2}} = \delta = 4.6692016091029909$$

这一奇怪的现象也就是人们所谓 Feigenbaum 现象，而且这个 δ 值不仅是（1-11）所独有的特征，对于模型（1-12）中的 $g(N)$，用其他许多函数来代替(1-12)的右端，例如

$$F(N) = N\exp[r(1-N)]\quad N>0$$

等，也都得到同一常数 δ（称为 Feigenbaum 常数)的值。但至今人们对这个数 δ 还不十分认识，δ 是不是超越数尚待研究。

（三）单种群反应扩散模型

以上两节中我们所研究的模型都是假设种群密度分布是均匀的。如果种群密度分布不是均匀的，而且种群可以从高密度地区向低密度地区流动，则对于连续时间模型来说，即是一个偏微分方程，因为除了上述的种群增长模型外还要加上扩散部分。当然我们研究某一种群的变化是在一个有界的地

区Ω内进行的，而且要假设种群不流动到这个地区Ω以外去．在数学上来说，$\Omega \in R^3$内的一个有界区域，以$\partial\Omega$来表示这个区域的边界，而且我们假设这个边界是充分光滑的．我们所要研究的问题是：如果我们知道初始种群密度分布为$\varphi(x)$，这里x代表R^3中的一个点，$x \in \Omega$，希望了解当t较大时$(t \to \infty)$种群密度分布的情况．如果以$N(x,t)$来表示在时刻t时种群的分布，也就是要求下面 Neumaun 初、边值问题．

$$\begin{cases} \partial N/\partial t = \Delta N + NF(N) & (x,t) \in \Omega \times [0,\infty) \\ \partial N/\partial n = 0 & (x,t) \in \partial\Omega \times [0,\infty) \\ N(x,0) = \varphi(x) & x \in \Omega \end{cases} \tag{1-18}$$

的解的渐近性质，这里$\partial N/\partial n$是表示N沿边界$\partial\Omega$的外法向导数．

这里也同样要研究平衡解(满足$\Delta N + NF(N) = 0$的解)的稳定性、全局稳定性以及周期解的存在性等问题，这种研究也都是目前难以解决的问题(见[6])．

三、两种群互相作用的数学模型

这一节我们要研究生活在一个自然环境中的两个种群A和B首先假设其密度分布是均匀的，以$x(t)$和$y(t)$分别表示种群A和B在时刻t的密度．如果作为单种群分别考虑A和B种群的密度相对增长率，对应于模型(1-4)应分别为

$$\frac{1}{x}\frac{dx}{dt} = F_1(x), \quad \frac{1}{y}\frac{dy}{dt} = F_2(y).$$

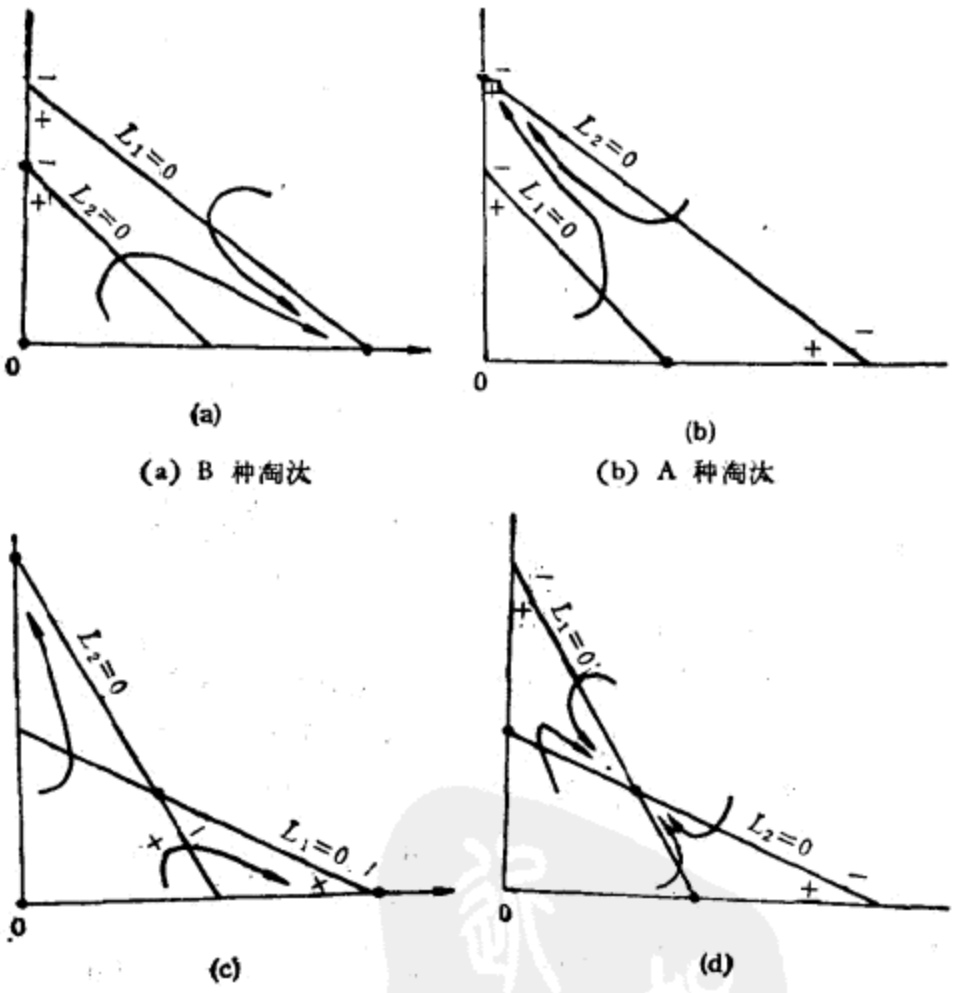
但是，由于在研究种群A的密度增长时，应考虑到B种群的存在所起的影响，因而上式中的$F_1(x)$不能仅为x的函数，也应与y的数量有关，所以应该是$F_1(x,y)$，同样$F_2(y)$也不能仅

为 y 的函数，应与 x 数量有关，所以应该是 $F_2(x, y)$，因此在一个生态环境中生活的两个种群 A 和 B 的密度增长模型应为

$$\frac{dx}{dt} = xF_1(x, y), \qquad \frac{dy}{dt} = yF_2(x, y) \qquad (1\text{-}19)$$

(一)Lotka-Volterra 模型

1935 年 Gause 和 Witt 认为对于非常简单的种群(例如酵



(a) B 种淘汰　(b) A 种淘汰

(c) A 种淘汰或 B 种淘汰取决于初值　(d) 两种共存

图 1,2

母、细胞等)可以用线性化 F_1、F_2 的方法来近似表示(1-19),即为

$$\frac{dx}{dt} = x(b_1 + a_{11}x + a_{12}y), \quad \frac{dy}{dt} = y(b_2 + a_{21}x + a_{22}y) \tag{1-20}$$

这就是通常所称的 Lotka-Volterra 模型(一般来说我们假设 $a_{11} \leqslant 0$, $a_{22} \leqslant 0$, $a_{11} < 0$ 表示 A 种群是密度制约). Gause 和 Witt 用图解的方法来分析,我们记 $L_1 = b_1 + a_{11}x + a_{12}y$, $L_2 = b_2 + a_{21}x + a_{22}y$, 则在相平面上由于直线 $L_1 = 0$ 和 $L_2 = 0$ 的相对位置不同,方程(1-20)的积分曲线的结构就不一样,具体有下面四种情况,如图 1.2 所示.

如果模型(1-20)存在正的平衡点 (x^*, y^*), 1976 年 B. S. Goh 利用 Liapunov 函数

$$V(x, y) = c_1\left[x - x^* - x^*\ln\left(\frac{x}{x^*}\right)\right] + c_2\left[y - y^* - y^*\ln\left(\frac{y}{y^*}\right)\right]$$

证明了若①正平衡位置 (x^*, y^*) 存在且为局部稳定; ②如果两个种群至少有一个种群是密度制约的 (即或 $a_{11} < 0$,或 $a_{22} < 0$), 则正平衡点 (x^*, y^*) 是全局渐近稳定的(即所有起始于正象限 $x_0 > 0$, $y_0 > 0$ (1-20) 的解 $(x(t), y(t))$, 当 $t \to \infty$ 时, $x(t) \to x^*$, $y(t) \to y^*$). 这里是假设 $a_{11} \leqslant 0$, $a_{22} \leqslant 0$, 对于 $a_{11} > 0$ 或 $a_{22} > 0$ 的情况, 要得到(1-20)正平衡位置全局稳定的充要条件也是不难的, 只要作一些详细的分析即可.

如果考虑人的开发作用, 最为简单的考虑人的作用影响是一个常数,则模型(1-20)变成

$$\frac{dx}{dt} = x(b_1 + a_{11}x + a_{12}y) - F,$$

$$\frac{dy}{dt} = y(b_2 + a_{21}x + a_{22}y) - H \qquad (1\text{-}21)$$

和单种群情况一样，若 $F > 0(H > 0)$，表示人对 $A(B)$ 种群的捕捉，若 $F < 0(H < 0)$ 表示人对 $A(B)$ 种群的放养. 模型(1-21)解的结构要比(20)复杂多了，这方面的结论目前还不多(见[1]).

对于更进一步考虑到时变因素的 Lotka-Volterra 模型：

$$\frac{dx}{dt} = x[b_1(t) + a_{11}(t)x + a_{12}(t)y],$$

$$\frac{dy}{dt} = y[b_2(t) + a_{21}(t)x + a_{22}(t)y] \qquad (1\text{-}22)$$

近几年来也有一些较好的工作，例如，如果所有系数都是以 w 为周期， M. Cushing[7] 得到存在以 w 为周期的周期解的充分条件.

对于考虑到时滞影响的 Lotka-Volterra 模型的平衡点稳定性以及周期解的存在性，这方面的文章十分多，而且有连续时滞和常数时滞两种情况的形式也非常多，由于篇幅所限不能一一介绍，请参看[1].

我们知道两个种群在一个生态环境中生存，两者之间的关系可能有以下三种.

(i) 捕食者与被捕食者(或寄生物与寄主).

(ii) 两种群相互竞争.

(iii) 两种群互惠共存.

这样三种关系在 Lotka-Volterra 模型(1-20)中，可以通过其参数的符号来表示.

(i) 当 $a_{12} < 0$, $a_{21} > 0$ 时说明 A 种群是被捕食者（或寄主)，而 B 种群为捕食者(寄生物).

这个道理是很简单的，从(1-20)的第一个方程可以看出

当 $a_{12}<0$ 时，B 种群的密度 y 增大则使 A 种群密度变化率 $\frac{dx}{dt}$ 减少（A 被 B 所制约）. 由于 $a_{21}>0$，从（1-20）的第二个方程看出，A 种群的密度 x 增大则使 B 种群密度变化率 $\frac{dy}{dt}$ 增加（A 的增加有利于 B 的生长）. 由这样两条可以看出 A 是食饵、B 是捕食者. 同样

(ii) 当 $a_{12}>0$ 且 $a_{21}>0$ 时说明 A 和 B 两种群是互惠共存的关系.

(iii) 当 $a_{12}<0$ 且 $a_{21}<0$ 时说明 A 和 B 两种群是相互竞争的关系.

(1-20)中的 $b_1(b_2)$ 是表示当 $B(A)$ 种群不存在时 $A(B)$ 种群的增长率(出生率减去死亡率). 式中的 a_{11} 和 a_{22} 分别表示 A 和 B 种群的线性密度制约系数，一般 $a_{11}\leqslant 0$，$a_{22}\leqslant 0$，等号成立表示非密度制约.

模型（1-20）是在两种群相互作用关系和密度制约关系都线性化了的情况下得到的. 下面我们来考虑非线性化的情况,以捕食与被捕食关系为例.

（二）功能性反应系统

我们考虑两种群是捕食与被捕食关系,即 A 为食饵种群，B 为捕食者种群，则在(1-20)中应有 $a_{12}<0$，$a_{21}>0$. 为了简单我们设模型中的所有参数均为非负,则可把(1-20)写成:

$$\begin{cases}\dfrac{dx}{dt}=x(b_1-a_{11}x)-a_{12}xy\\[2ex]\dfrac{dy}{dt}=y(-b_2+ka_{12}x-a_{22}y)\end{cases}\qquad k=\frac{a_{21}}{a_{12}}\qquad (1\text{-}20a)$$

从(1-20a)我们很容易看出 $a_{12}x$ 为捕食率(单位时间内每一个捕食者捕食饵的个数),这里 k 称为消化系数，我们看到捕食

率在这里是与食饵密度成正比的，当食饵无限增多时，单位时间内每一个捕食者所吃掉的食饵也无限增多，也就是说这捕食者永远吃不饱，这当然不符合事实．如果以 $\phi(x)$ 记捕食率，则 $\phi(x)$ 的图像应该是图 1.3 中的 I_1（称为 I 类功能性反应）而不是 I_0，即

$$\phi(x)=\begin{cases}a_{12}x & \text{当 } x\leqslant x_0\\ a_{12}x_0 & \text{当 } x>x_0\end{cases} \tag{1-23}$$

经考察证实，这种模型适合于研究低等生物（如藻类、菌类细胞等）．而对于脊椎动物和无脊椎动物则捕食率函数 $\phi(x)$ 分别为图 1.4 中的曲线 III 和 II.

如果把捕食率记为 $\phi(x)$，则模型(1-20)变成

$$\begin{cases}\dfrac{dx}{dt}=x(b_1-a_{11}x)-\phi(x)y\\ \dfrac{dy}{dt}=y(-b_2+k\phi(x)-a_{22}y)\end{cases} \tag{1-24}$$

如果 $\phi(x)$ 是图 1.4 中曲线 II，则称为 II 类功能性反应，常写成

$$\phi(x)=\frac{\alpha x}{1+\beta x} \tag{1-25}$$

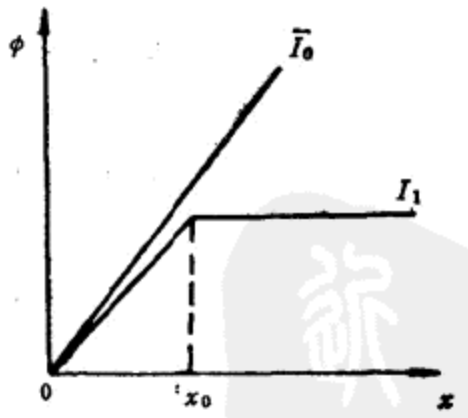


图 1.3

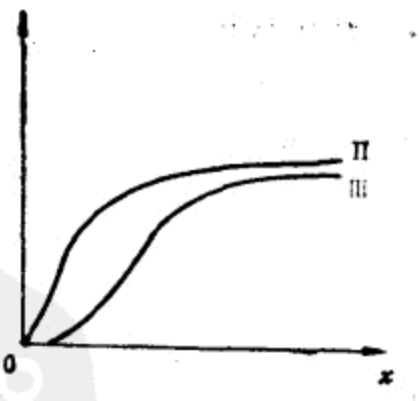


图 1.4

如果 $\phi(x)$ 是图 1.4 中曲线 III，则称为 III 类功能性反应，写成

$$\phi(x)=\frac{\alpha x^2}{1+\beta x^2} \tag{1-26}$$

模型(1-24)当 $a_{22}=0$ 时，如果 $\phi(x)$ 是 I 类功能性反应，用(1-23)表示则有结论：

(1-24) 如果存在孤立正平衡位置，则此平衡位置是不稳定的，在其外围可以出现两个极限环，里面一个为稳定极限环，外面一个为不稳定极限环（这个结果最初是由计算得到[8]，以后得到了理论证明）.

模型(1-24)当 $a_{22}=0$ 时，如果 $\phi(x)$ 是 II 类 (III 类) 功能性反应，用(1-25)(1-26)表示，则有结论：

(1-24)存在正的平衡位置 (x^*, y^*)，当 (x^*, y^*) 为局部稳定时，它必是全局稳定的，当 (x^*, y^*) 为不稳定时，它的外围必存在唯一的且为稳定的极限环，除平衡点 (x^*, y^*) 外，在正象限中所有的解当 $t\to\infty$ 时都趋于这个稳定的极限环[1,9].

模型(1-24)当 $a_{11}=0$ 时，如果 $\phi(x)$ 是 II 类功能性反应，用(1-25)式表示，则模型(1-24)存在两个正平衡点，其一 (x_1, y_1) 为鞍点，另一 (x_2, y_2) 为 +1 指标的奇点，可以证明当 (x_2, y_2) 为稳定时方程(1-24)不存在极限环，当 (x_2, y_2) 变为不稳定时将由 Hopf 分歧出一个极限环，这个极限环随着参数变化而逐渐扩大最终扩大遇到鞍点(x_1, y_1)而消失，这个极限环是否是唯一的，至今没有得到证明，如果 $a_{11}\neq 0$，并且 $a_{22}\neq 0$ 的情况下如何？ 如果 $\phi(x)$ 为 III 类功能性反应由(1-26)式表示，则方程(1-24)解的性质情况又如何？这些问题都没有人作细致的分析.

在模型(1-24)中，每一个种群只考虑线性密度制约，如果

考虑非线性密度制约，则模型(1-24)变成

$$\begin{cases} \dfrac{dx}{dt} = xg(x) - \phi(x)y \\ \dfrac{dy}{dt} = y[-b_2 + k\phi(x) - q(y)] \end{cases} \tag{1-27}$$

这个模型要用定性理论的方法去作大范围分析是十分困难的，为了使问题简化，人们常用食饵的丰富程度来表示捕食者种群的密度制约，即把$-b_2 - q(y)$项换成是$-q(x)$，则得模型

$$\begin{cases} \dfrac{dx}{dt} = xg(x) - \phi(x)y \equiv \phi(x)(F(x) - y) \\ \dfrac{dy}{dt} = y[-q(x) + k\phi(x)] \equiv y\phi_1(x) \end{cases} \tag{1-28}$$

由于生态模型的意义对(28)中的各函数，要求满足下列条件

(i) $g(0) > 0$，存在一个 $K > 0$，使 $g(K) = 0$ 并且当 $x \neq K$ 时，所有的 x 满足 $(x - K)g(x) < 0$；

(ii) $\phi(0) = 0$，$\phi'(x) > 0$；

(iii) $q(0) = r > 0$，$q'(x) < 0$，$\lim\limits_{x\to\infty} q(x) = q_0 > 0$，

(iv) $\phi_1(x)$ 有唯一的零点 $\phi_1(x^*) = 0$.

我们称直线 $x = x^*$ 为捕食者等倾线，$y = F(x) = \dfrac{xg(x)}{\phi(x)}$ 为食饵等倾线，在上面 (i)—(iv) 条件下，对于模型(1-28)的研究有很多很好的结果：

(i) 若捕食者等倾线与食饵等倾线不在第一象限相交，则方程(1-28)起始于第一象限的一切解，当 $t \to \infty$ 时趋于点 $(K, 0)$.

(ii) 若捕食者等倾线与食饵等倾线在第一象限有交点 (x^*, y^*)，则

(a) 若 (x^*, y^*) 落在 $y = F(x)$ 曲线上升部分，则 (x^*, y^*) 为不稳定.

(b) 若 (x^*, y^*) 落在 $y = F(x)$ 曲线下降部分，则 (x^*, y^*) 为局部稳定.

(iii) 如果食饵等倾线成为凹向下曲线，即

$$\frac{d^2}{dx^2}\left(\frac{xg(x)}{\phi(x)}\right) < 0 \quad 当\ 0 \leqslant x < K$$

则 (x^*, y^*) 为全局稳定的充要条件为：(x^*, y^*) 为局部稳定.

(iv) 如果存在正平衡点 (x^*, y^*) 且为不稳定，则在 (x^*, y^*) 外围必存在极限环. 如果还有函数 $H(x) = -\frac{\phi(x)F'(x)}{\phi_1(x)}$ 在 $(0, x^*)$ $(x^*, +\infty)$ 内为非减，则在 (x^*, y^*) 外围存在唯一稳定极限环.

当(iv)的条件不满足时，(1-28)可以出现多个极限环[10]. 对于(1-27)所以研究成果很少，其重要原因在于(1-27)在正象限可以出现多个平衡点，因而使得极限环的存在性只能用 Hopf 分歧的方法，难以得到大范围的结果，极限环的唯一性更是难以判定，但是无环性以及全局稳定性估计还是可以得到较好结果的，而目前研究也不多. 如果(1-27)在正象限仅有一个平衡点，除了极限环的唯一性外，其他研究现有结论都包含在 Kolmogorov 定理之中.

(三) Kolmogorov 定理

这节回头来研究两种群的最一般化的模型：

$$\frac{dx}{dt} = xF_1(x, y) \quad \frac{dy}{dt} = yF_2(x, y) \qquad (1\text{-}19)$$

与前面一样，我们称 $F_1(x, y) = 0$ 为食饵等倾线，$F_2(x, y) =$

0 为捕食者等倾线，Kolmogorov 定理的基本点就是要求捕食者等倾线和食饵等倾线在 (x, y) 平面上的图形如图 1.5 所示(仅有一个交点 (x^*, y^*))，而且坐标原点位于 $F_1 > 0$ 和 $F_2 < 0$ 的一边，则有结论：

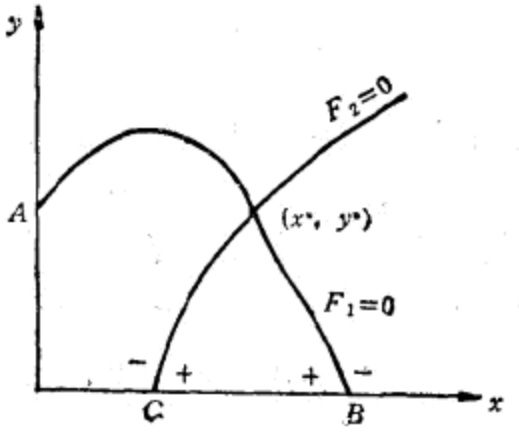


图 1.5

(i) (19) 在第一象限的一切解有界.

(ii) 正平衡点 (x^*, y^*) 或者是稳定的，或者存在围绕 (x^*, y^*) 的极限环.

这个定理是 1936 年的成果，其证明是极为简单的 (见 [1]). 近些年来对这方面的研究在于两个方面：①如果正平衡点 (x^*, y^*) 是稳定的，在什么条件下它是全局稳定的？② 如何给出(1-19)右端函数 F_1、F_2 所应满足的条件，使得 $F_1 = 0$ 和 $F_2 = 0$ 的图像为图 1.5 所示(也即把图形的要求数学化)？

第一个问题我们可以很容易得到回答：如果两个等倾线如图 1.5 所示，再加上函数 F_1 和 F_2 满足条件

$$\frac{\partial F_1}{\partial x} < 0, \quad \frac{\partial F_2}{\partial y} < 0 \tag{1-29}$$

则正平衡位置是全局稳定的.

这个结论似乎可以看成对于 Volterra 模型 Goh 的结论的推广，因为(1-29)表示两个种群都是密度制约的，这个条件是很强的，特别是其中的第一个不等式，在生态环境中常常由于有捕食者的存在已达不到密度制约的程度，而这里是不管捕食者存在多少，食饵都是密度制约的. 从生态角度来说，如

果 $x(t)$ 是食饵种群的密度，$y(t)$ 是捕食者种群的密度，对于函数 F_1、F_2 可以作以下几点要求：

我们这里假定 F_1、F_2 具有一阶连续偏导数，记 $F_{i1}=\frac{\partial F_i}{\partial x}$，$F_{i2}=\frac{\partial F_i}{\partial y}$ $(i=1,2)$

(i) $F_{12}<0$（食饵受到捕食者的抑制作用）.

(ii) $F_{21}>0$（捕食者得到食饵的给养）.

(iii) 当 $y=0$ 时，$F_{11}<0$（若无捕食者时，食饵种群是密度制约的）.

(iv) $F_{22}<0$（捕食者增长是密度制约的）.

(v) 存在常数 $A>0$，使 $F_1(0,A)=0$（A 为若食饵不存在时捕食者的上临界密度）.

(vi) 存在常数 $B>0$，使 $F_1(B,0)=0$（B 为无捕食者时食饵的负载容量）.

(vii) 存在常数 $C>0$，使 $F_2(C,0)=0$（C 为无捕食者时食饵的下临界密度）.

就以上七个条件还不足以保证方程（1-19）的解的有界性，也就是说还有可能使种群出现无限增长的情况. 如果我们再假设捕食者的增长只靠食饵的营养，即有

(viii) $yF_2\leqslant\alpha[xF_1(x,0)-xF_2(x,y)]-\mu y$，其中 α，μ 为正常数，α 表示捕食者的消化系数，μ 为捕食者种群的最小死亡率.

这样，若 (i)—(viii) 满足，则可以保证方程(19)在正象限内一切解为有界. 但是条件 (i)—(viii) 并不能保证正平衡点 (x^*,y^*) 的存在和唯一性，所以如果要求 Kolmogorov 结论成立，则还需增加两个条件.

(ix) $C<\beta$

(x) $F_1(x,y)=0$ 与 $F_2(x,y)=0$ 的交点唯一.

条件 (ix) 用以保证正平衡点的存在性. 条件 (x) 也可以用以下两个条件来代替.

(x_a) $F_1(x,y)=0$ 可以就 y 解出为 x 的函数,且此解是唯一的,记为 $y=f(x)$, 这里 f 是定义于区间 $[0, B]$ 上, f 是连续可微,单调减少并且

$$f(0)=A,\ f(B)=0$$

(x_b) $F_2(x,y)=0$ 可以唯一的解出 x 为 y 的函数, 记为 $x=g(y)$, 这里 g 是在 $[0,\infty)$ 内有定义,为单调增加的连续可微函数,并且 $g(0)=C$.

如果条件 (i)—(vii) 和 (ix)—(x) 成立, 则正平衡点 (x^*, y^*) 或者为稳定或者存在围绕 (x^*, y^*) 的极限环, 这就是 Kolmogorov 定理.

以上 Kolmogorov 定理的条件是由生态学意义上提出来的,从数学的角度去看比较粗糙,数学家往往对此感到不满足,因此把它加工成下面比较严格的形式. 记 $Q^\circ \underline{\det}\{x>0, y>0\}$,把 F_1 和 F_2 所应满足的条件分成两组.

(i) (a) 存在一个 $\bar{x}>0$, 使

$(x-\bar{x})F_1(x,0)<0$, 对所有 $x\geqslant 0$, $x\neq\bar{x}$.

(b) 存在一个 $\bar{y}>0$, 使

$(y-\bar{y})F_1(0,y)<0$,对所有 $y\geqslant 0$, $y\neq\bar{y}$.

(c) 在 Q° 内 $\dfrac{\partial F_1}{\partial y}<0$.

(d) 对于每一个点 $(x,y)\in Q^\circ$, 有

$$x\frac{\partial F_1}{\partial x}+y\frac{\partial F_1}{\partial y}<0.$$

(ii) (a)存在一个 $\hat{x}>0$, 使

$(x-\hat{x})F_2(x,0)>0$, 对所有 $x\geqslant 0$, $x\neq\hat{x}$.

(b)在 Q° 内 $\frac{\partial F_2}{\partial y} \leqslant 0$.

(c) 对每一个点 $(x, y) \in Q^\circ$，有

$$x\frac{\partial F_2}{\partial x} + y\frac{\partial F_2}{\partial y} > 0.$$

可以证明，如果条件 (i) 和 (ii) 满足并且有 $\hat{x} < \bar{x}$，则模型(19)的所有起始于 Q° 内的轨道当 $t \to \infty$ 时都趋于点 $(\bar{x}, 0)$. 即捕食者种群必然绝灭. 如果条件 (i) 和 (ii) 成立并且 $\hat{x} > \bar{x}$，则模型(1-19)在 Q° 内存在唯一平衡点 (x^*, y^*)，如果 (x^*, y^*) 是不稳定，则在 Q° 内至少存在一个闭轨线；如果不存在闭轨线，则 (x^*, y^*) 是全局吸引的.

这里的条件 (i) 和 (ii) 从数学上来说是比较漂亮的，但是其中的 (i) (d) 和 (ii) (c) 因缺乏生态意义而受到生态学家的批评.

关于时变环境以及时滞因素对两种群模形的影响是很复杂的. 例如在环境时变影响下的模型(1-28)，则写成

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= xg(x, K(t)) - \phi(x)y \\ \frac{dy}{dt} &= y[-q(x) + R\phi(x)] \end{aligned} \tag{1-30}$$

以及时变影响下的模型(1-19)，则写成

$$\frac{dx}{dt} = xF_1(t, x, y), \quad \frac{dy}{dt} = yF_2(t, x, y) \tag{1-31}$$

近几年来这方面的研究很多，而且多数研究周期时变系统的周期解问题，这里限于篇幅不能一一介绍.

关于时滞因素影响下的两种群模型的研究，内容更是丰富，见 [11, 12]；以及关于离散时间两种群模型的研究，见 [13].

四、复杂生态系统

所谓复杂生态系统是指有三个或三个以上的种群所组成的生态群落中，种群之间互相作用的生态模型.

（一）复杂生态系统的稳定性

和两种群模型的考虑想法相同，如果一个生态群落（系统)中有多个种群存在，则其中每一个种群的增长速度都要受到其他种群存在的影响，因而一个具有m个种群的生态系统的模型应为

$$\frac{dN_i}{dt} = N_iF_i(N_1, N_2, \cdots, N_m) \quad i = 1, 2, \cdots, m \tag{1-32}$$

其中 $N_i(t)$ 表示第 i 个种群在时刻 t 的密度（这里我们假设种群密度分布是均匀的，而且可以近似看成连续变化的）. 我们要研究(1-32)的正平衡位置，记为 $N^*(N_1^*, N_2^*, \cdots, N_m^*)$，满足

$$F_i(N_1^*, N_2^*, \cdots, N_m^*) = 0 \quad i = 1, 2, \cdots, m \tag{1-33}$$

在研究正平衡位置的局部稳定性时，可以化为研究系统 (1-32)在 $N = N^*$ 点的线性化系统

$$\frac{dx_i}{dt} = \sum_{j=1}^{m} N_i^* a_{ij} x_j \quad i = 1, 2, \cdots, m \tag{1-34}$$

其中 $(a_{ij}) = \left(\frac{\partial F_i}{\partial N_j}\right)$ 在 $N = N^*$ 的值，因此 N^* 为局部渐近稳定的充要条件为 $(N_i^* a_{ij})$ 的所有特征根的实部均为负，关于正平衡位置 $N = N^*$ 的大范围稳定性，我们可以用 Liapunov 函数的方法来研究. 一个函数 $V(N)$ 称为是模型(1-32)在某一区域 Ω 内的 Liapunov 函数，如果它具有以下性

质：

(i) $V(N^*)=0$.

(ii) 在Ω内 $V(N)$ 在 N^* 有一个整体的最小，等于零.

(iii) 在Ω内曲面族 $V(N)=K$ 对于每一个正值K是闭曲面.

(iv) 关于系统(1-32)的导数

$$\frac{d}{dt}V(N)=\sum_{i=1}^{m}\frac{\partial V}{\partial N_i}N_iF_i(N)$$

对于所有的 $N\in\Omega$，是非正的.

因此，若 $N=N^*$ 是(1-32)的正平衡点，在

$$\Omega=\{N|V(N)<L\}$$

内，如果在Ω内存在 Liapunov 函数 $V(N)$，而且 $\frac{dV}{dt}$ 在Ω内负定，则 N^* 在Ω内为稳定，即Ω内任意点出发的轨线当 $t\to\infty$ 时超于 N^*.

若 $N=N^*$ 是(1-32)的正平衡点，在区域Γ:$\{N|N_1>0, N_2>0,\cdots,N_m>0\}$ 内存在一个函数 $V(N)$ 称为是模型(1-32)的 Liapunov 函数，则此函数 $V(N)$ 应具有下列性质：

(i) $V(N^*)=0$.

(ii) 在Γ内曲面族 $V(N)=K$ 对每一个正值K是一个闭的超曲面，对每一个 $i=1,2,\cdots,m$，当 $N_i\to 0$ 或当 $N_i\to\infty$ 时，都有 $V(N)\to\infty$.

(iii) 沿着(1-32)的解在Γ内部，对于所有 $N\in\Gamma$，

$$\frac{dV}{dt}=\sum_{i=1}^{m}\frac{\partial V}{\partial N_i}N_iF_i(N_i)$$

是非正的.

这样我们就可以得到结论：

如果在 Γ 内存在 (1-32) 的 Liapunov 函数，并且使得 $\frac{dV}{dt}$ 在 Γ 内为负定，则(32)的正平衡点 $N = N^*$ 是全局稳定的[在 Γ 内任意一点出发的(1-32)的轨线当 $t \to \infty$ 时都趋于 N^*].

正的平衡位置是全局稳定的，显然在生态意义上表示这个模型所描绘的生态系统总是可以达到生态平衡的. 但反过来是否在生态学上的生态平衡都需要描述此生态系统的模型有全局稳定的正平衡位置呢？完全不是这样，例如在两种群捕食与被捕食模型:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= x(a - bx) - \frac{\alpha x}{1 + \beta x} y, \\ \frac{dy}{dt} &= y\left(-d + k\frac{\alpha x}{1 + \beta x}\right) \end{aligned} \tag{1-35}$$

当正平衡点 (x^*, y^*) 为稳定时，则是全局稳定的，系统在正象限内有一个"吸引子"为正平衡点 (x^*, y^*)，在这情况下，(1-35)所描绘的生态现象当然是可以达到生态平衡的；当正平衡点 (x^*, y^*) 为不稳定时，[9]证明了(1-35)必存在唯一的稳定极限环，系统在正象限内有一个"吸引子"为稳定极限环，因而在这情况下(1-35)所描绘的生态现象仍然是可以达到生态平衡的. 但这时正平衡点已是不稳定，所以要达到生态平衡则不一定要求系统在正象限中要以正平衡点为唯一的"吸引子". 也就是说平衡位置的全局稳定性概念在生态学中是不够用的，只有在单种群的情况下是足够的. 在两种群的情况下，只要平衡位置的全局稳定性，再加上极限环就够了. 但是在三种群或多种群的情况，正象限的有界"吸引子"的结构是十分复杂的，除了正平衡点、极限环外，还有 T^2 环面、吸引坑、奇异吸引子等，所以难以像研究两种群那样细致的分

析，而要引进系统的“持久性”概念：

系统(1-32)如果具有以下性质，我们则称之为持久的：系统(32)初始于 R_+^m 的每一个解记为 $N=\phi(t)$ $(\phi(0)\in R_+^m)$，对于所有的 i，$1\leqslant i\leqslant m$ 以及任何 $I\in[0,T_\phi)$ 都有

$$\limsup_{t\to\tau}\phi_i(t)>0,\ \text{这里}\ [0,T_\phi)$$

是 ϕ 的最大存在区间。若(1-32)的解可延拓到无穷，则 $\tau=+\infty$.

相反，系统 (1-32) 称为非持久的，如果存在一个解 $N=\phi(t)$，其初始值 $\phi(0)\in R_+^m\{(N_1,N_2,\cdots,N_m/N_1>0,N_2>0,\cdots,N_m>0\}$，以及对于某一个 $\tau\in(0,T_\phi)$ 有 $\lim\limits_{t\to\tau}\phi_i(t)=0$.

对于持久性的判定方法，我们可以模仿全局稳定性判定中的 Liapunov 函数法引进“持久性函数”的概念：

一个函数 ρ，如果满足下列条件，则称之为系统(1-32)的持久性函数。

(i) 对于每一个 $i(i=1,2,\cdots,m)$，当 $N_i\to 0$ 时，有 $\rho(N_1,N_2,\cdots,N_m)\to 0$.

(ii) ρ 满足微分不等式 $\dfrac{d\rho}{dt}\geqslant\omega(\rho)$，这里

$$\frac{d\rho}{dt}\equiv\sum_{i=1}^{m}\frac{\partial\rho}{\partial N_i}N_iF_i(N_1,N_2,\cdots,N_m)$$

并且比较方程 $\dfrac{du}{dt}=\omega(u)$ 是持久型的。

有了这个概念，则可以判定系统(1-32)是否是持久的：如果系统(1-32)存在一个持久性函数 ρ，则这个系统是持久的。

但是对于每一个具体给定形如(1-32)的系统，如何去寻找持久性函数来证明它的持久性则是一个技巧性的工作。另

一个侧面，我们从非持久性的定义可以看出，如果我们假设所研究的系统的解都是可以延拓到无穷的，只要我们找到系统的一个解 $\phi(\phi_1, \phi_2, \cdots, \phi_m)$，其中有一个分量 ϕ_i 当 $t \to \infty$ 时有 $\phi_i \to 0$，则此系统即为非持久性。但是是否所有初始于正象限的解都具有这个性质呢？不知道，也就是说没有说明是否在任何初始条件下，某一种群终将绝种？为了研究这个问题，我们也将引进两个概念。

(i) 所有正初始值的解当 $t \to \infty$ 时趋于一个非负平衡位置，即全局扇形稳定性的概念。

例如图 1.6 中所示，所有正初始值的解当 $t \to \infty$ 时都趋于非负平衡位置 $(N_1^*, N_2^*, 0)$。

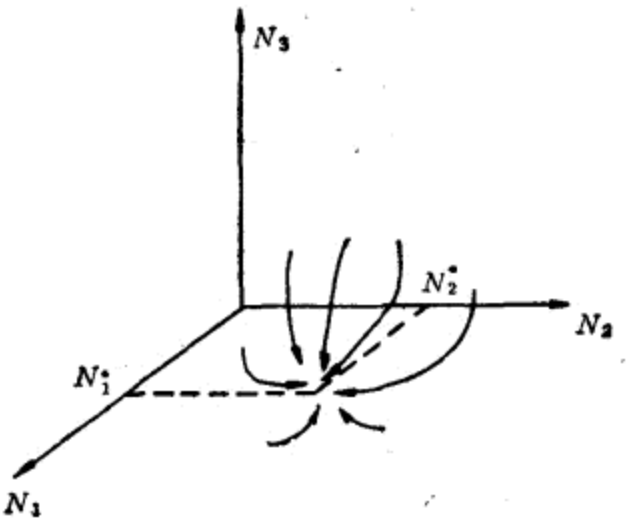


图 1.6

(ii) 所有正初始值的解当 $t \to \infty$ 时都趋于一个非负吸引子(极限环、T^2 吸引环面、吸引坑、奇异吸引子等)，即"绝灭性"的概念。

例如图 1.7 中所示，所有正初始值的解当 $t \to \infty$ 时都趋于非负极限环 Γ (位于 (N_1, N_2) 平面上)。

为了进一步研究绝种的问题，我们给出这两种概念的严

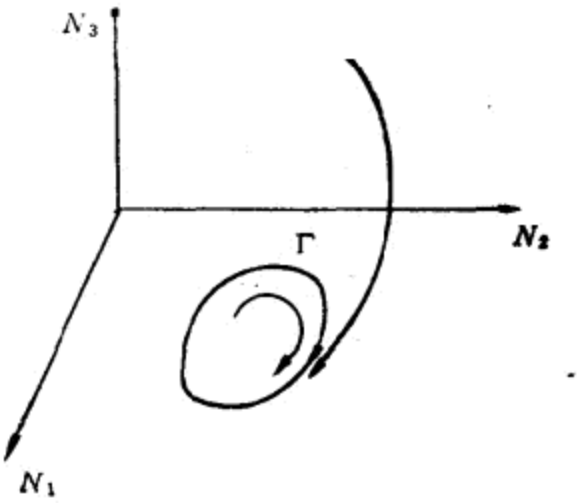


图 1.7

格数学定义和研究的方法.

首先是扇形稳定性的定义. 为此我们要先建立一个非负平衡位置的邻域概念. 记集合 $M=\{1,2,\cdots,m\}$ 是一个从 1 到 m 的正整数集合，若 P 是 M 的一个子集，并记 $Q=M-P$，则每一个非负平衡位置 N^* 必存在一个对应的集合 P，使得当 $i\in P$ 时，$N_i^*>0$，而当 $i\in Q$ 时，$N_i^*=0$. 记 $V(N)=\|N-N^*\|$，ε 和 δ 为正数，记 $R(\varepsilon,P)=\{N/V(N)<\varepsilon,\ N_i>0$ 当 $i\in P,\ N_i\geqslant 0$ 当 $i\in Q\}$. 这里的 $R(\varepsilon,P)$ 称为非负平衡位置 N^* 的非负邻域，由此我们可以定义 N^* 的扇形稳定性了.

非负平衡位置 N^* 称为是扇形渐近稳定的，如果对于任意小正数 ε，存在对应的正数 $\delta(\varepsilon)$，使得系统 (1-32) 起始于集合 $R(\delta(\varepsilon),P)$ 的每一个解，对于所有的 t 值保留在 $R(\varepsilon,P)$ 内，并且当 $t\to\infty$ 时收敛于 N^*.

如果 N^* 是扇形渐近稳定的，而且初始于正象限 $\Gamma:(N_1>0,N_2>0,\cdots,N_m>0)$ 内每一点的解当 $t\to\infty$ 时都收敛于 N^*，则我们称 N^* 是全局扇形稳定的.

对于扇形稳定性和全局扇形稳定性的判定方法，与正平衡点稳定性、全局稳定性的判定方法无多大差距，主要是用 Liapunov 函数的方法.

其次我们再介绍绝灭性的定义:

系统(1-32)称为是绝灭型的，如果对于任意具正初始值的解 $N=\phi(\phi_1, \phi_2, \cdots, \phi_m)$，存在一个 $i(i=1, 2, \cdots, m)$ 和一个 $\tau(0<\tau<\infty)$，使 $\lim_{t\to\tau}\phi_i(t)=0$.

为了判定系统(1-32)是否是绝灭型，我们要引进绝灭函数的概念.

一个函数 ε 称为是对于系统 (1-32) 的一个绝灭性函数，如果满足下列条件:

(i) 只要某一些 $N_i \to 0$ $(i=1, 2, \cdots, m)$ 就有 $\varepsilon(N_1, N_2, \cdots, N_m) \to 0$.

(ii) ε 满足微分不等式 $\frac{d\varepsilon}{dt} \leqslant \omega(\varepsilon)$，这里

$$\frac{d}{dt}\varepsilon(N_1, N_2, \cdots, N_m) \equiv \sum_{i=1}^{m} \frac{\partial \varepsilon}{\partial N_i} N_i F_i(N_1, N_2, \cdots, N_m)$$

并且对应的比较方程 $\frac{du}{dt}=\omega(u)$ 是绝灭型的(所有正初始值的解当 $t\to\infty$ 时趋于零).

由此我们就可以得到结论: 如果系统(1-32)存在一个绝灭性函数 ε，则这个系统对于某一部分种群是绝灭型的.

(二) Lotka-Volterra 模型的稳定性、空间周期解以及混沌现象

对于多种群模型，(1-32)中的 F_i 采用线性化来代替，则得到 Lotka-Volterr 模型:

$$\frac{dN_i}{dt} = N_i\left[b_i + \sum_{j=1}^{m} a_{ij}N_j\right] \quad i = 1, 2, \cdots, m \quad (1\text{-}36)$$

容易知道这个模型最多可能有 2^m 个平衡位置，但正平衡位置最多只有一个(不考虑非孤立的情况)，记为 N^* $(N_1^*, N_2^*, \cdots, N_m^*)$，满足方程组

$$b_i + \sum_{j=1}^{m} a_{ij}N_i^* = 0 \quad i = 1, 2, \cdots, m$$

和前面一样，可得正平衡位置，N^* 是局部稳定的充分条件为矩阵 $(N_i^* a_{ij})$ 的所有特征根的实部为负. 为了考虑 N^* 的全局稳定性(在第一象限)，我们利用 Liapunov 函数

$$V(N) = \sum_{i=1}^{m} C_i\left[N_i - N_i^* - N_i^* \ln\left(\frac{N_i}{N_i^*}\right)\right]$$

其中 C_i 是正数，则可得到结论：

如果存在一个正对角线矩阵 C，使得 $CA + A^TC$ 是负定的，则(1-35)的正平衡点 $N = N^*$ 是全局稳定的.

这个结论的条件是很整齐的，但是对于具体的模型也难以知道是否一定存在一正对角线矩阵 C，使得 $CA + A^TC$ 是负定. 人们总希望通过具体模型的系数来判定其稳定性，为此我们先从三种群模型来作分析.

由于多种群系统种群之间的关系十分复杂，为了简单，我们讨论这一系统中每一种群之间的关系仅有捕食与被捕食关系的情况，也就是说对系统(1-35)的系数作以下假设

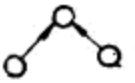
(i) $b_i \neq 0$ (出生率与死亡率不会正好相同).

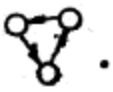
(ii) $a_{ii} \leqslant 0$，并且如果 $b_i > 0$，则 $a_{ij} < 0$ (增长率为正者必密度制约).

(iii) 对于任何 i，存在一个 j 使得 $b_j > 0$，并且 $a_{i_1 j}$，$a_{i_2 i_1}, \cdots, a_{i i_n}$ 均为正(对于任意种群存在一食物链，把无限的资源通过系统转换到这个种群).

(iv) $a_{ij}a_{ji} \leqslant 0$（第 i 个种群与第 j 个种群为捕食与被捕食的关系）.

如果我们考虑只有三个种群，$m = 3$，这三个种群之间的各种不同情况共有 34 种，可以分成二种类型.

(i) 链型：例如捕食链 Ⓐ → Ⓑ → Ⓒ. 这里Ⓐ表 A 种群，Ⓐ → Ⓑ 表示 A 种群供食于 B 种群. 又如两捕食者种群-食饵种群 和两食饵种群-捕食者种群  . 总之，所有链型关系即三种群不被箭头"→"连成圈者.

(ii) 环型：即三种群被箭头"→"联成圈，环型关系又可分为两类：①非顺环：即从一种群沿着箭头所指的方向不能走一圈回到原地. 例如 . ②顺环：即从一种群沿着箭头所指的方向可以走一圈回到原地. 例如  .

我们有以下结论：

(i) 若仅为捕食与被捕食关系的三种群模型 (1-36)，如果三种群成链型关系，并且至少有一种群为密度制约，又存在正平衡位置 $N^*(N_1^*, N_2^*, N_3^*)$ 为局部稳定，则 N^* 为全局稳定.

(ii) 若三种群仅为捕食与被捕食关系，则三种群为链型或非顺环关系的数学模型(1-36)的一切有正初始值的解是有界的.

(iii) 顺环的情况，有界性成立的充分条件为：

$$\frac{a_{13}}{a_{31}} \cdot \frac{a_{32}}{a_{23}} \cdot \frac{a_{21}}{a_{12}} < 1$$

由上面我们已经知道，正平衡点的全局稳定性是这个生态系统的持久性的一种特殊情况，持久性还可以有别的情况.

例如在正象限中存在其他的有界吸引子，对于 $m=3$ 时的 Lotka-Volterra 模型(1-36)，May[14] 首先得到以空间周期为吸引子的三种群互相竞争情况的模型。

$$\begin{aligned}\frac{dN_1}{dt} &= N_1[1-N_1-\alpha N_2-\beta N_3]\\ \frac{dN_2}{dt} &= N_2[1-\beta N_1-N_2-\alpha N_3]\\ \frac{dN_3}{dt} &= N_3[1-\alpha N_1-\beta N_2-N_3]\end{aligned}\qquad (1\text{-}37)$$

当 $\alpha+\beta=2$ 时，(1-37)有正平衡点为不稳定，在正象限中存在正的有界吸引子为一系闭轨线，即 $N_1+N_2+N_3=1$ 和 $N_1N_2N_3=C$ 的交线，这 $C>0$. 这种空间周期解是位于一个解平面 $N_1+N_2+N_3=1$ 上的. 这个方法也可以用来讨论捕食与被捕食关系的顺环情况以及其他的情况.

当 $\alpha+\beta>2$ 时，同样正象限也存在唯一的不稳定平衡点，但是这时解平面不存在了，用类似的方法可以证明模型存在位于三个坐标面上的“奇异闭轨线”的吸引子. 如图 1.8 中由联结奇点 A，B，C 的三轨线 O_1，O_2，O_3 所组成的奇异闭轨线.

关于空间周期解问题，除了上述这些空间周期解位于一

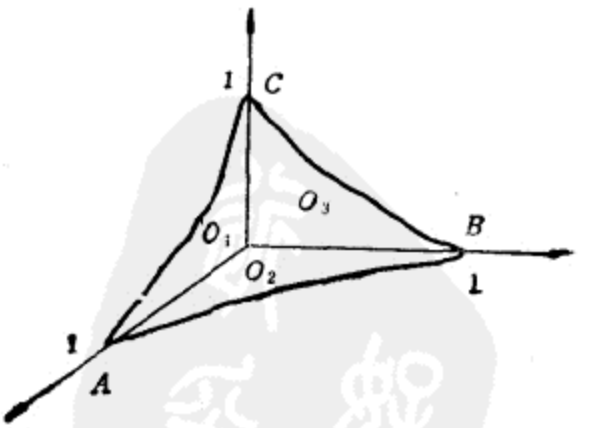


图 1.8

个解平面上以外，还有一种比较特殊的情况，就是有一系的空间周期解位于一个解锥面上[15]。

此外，利用 Hopf 分支理论的方法也是研究空间周期解问题常用的方法。

我们把模型(1-37)作一些修改，成为一个既有捕食关系又有竞争关系的模型。

$$\begin{aligned}\frac{dN_1}{dt} &= N_1[b_1 - N_1 - \alpha N_2 - \varepsilon N_3] \\ \frac{dN_2}{dt} &= N_2[b_2 - \beta N_1 - N_2 - \mu N_3] \\ \frac{dN_3}{dt} &= N_3[-b_3 + d\varepsilon N_1 + d\mu N_2]\end{aligned} \tag{1-38}$$

其中所有参数 α, μ, β, d, ε 和 b_1, b_2, b_3 均为正数，容易证明(1-38) 所有起始于正象限的解是有界的，可以有正平衡点 $N^*(N_1^*, N_2^*, N_3^*)$. 而且和模型(1-37)一样，若 $\alpha + \beta < 2$，又(1-38)有正平衡点 N^*，则 N^* 是全局稳定的，当然这情况下(1-38)是持久的. 但是若 $\alpha + \beta > 2$ 时 N^* 变为不稳定的了，是否(1-38)仍然是持久的呢？ 是否还存在除 N^* 以外别的有界吸引子呢？可以用 Hopf 分支理论得到，这时确实存在由 Hopf 分支产生的空间周期解，通过计算的例子设

$$\alpha = 1,\ \beta = 1.5,\ d = 0.5,\ \mu = 1,\ b_i = 1\ (i = 1, 2, 3)$$

则有 ε 的分歧值 $\varepsilon^* = 5.59749821$，当 $\varepsilon > \varepsilon^*$ 时，出现 Hopf 型的空间周期解(极限环)，如图 1.9 所绘为 $\varepsilon = 6$ 的情况。

当 ε 增大则周期解在一个周期中的峰值增加，R. R. Vance 首先计算出当 ε 增加到 $\varepsilon = 10$ 时出现螺旋混沌现象[16]，人们称为 Vance 螺旋混沌 (Vances spirl chaos) 如图 1.10 所绘。

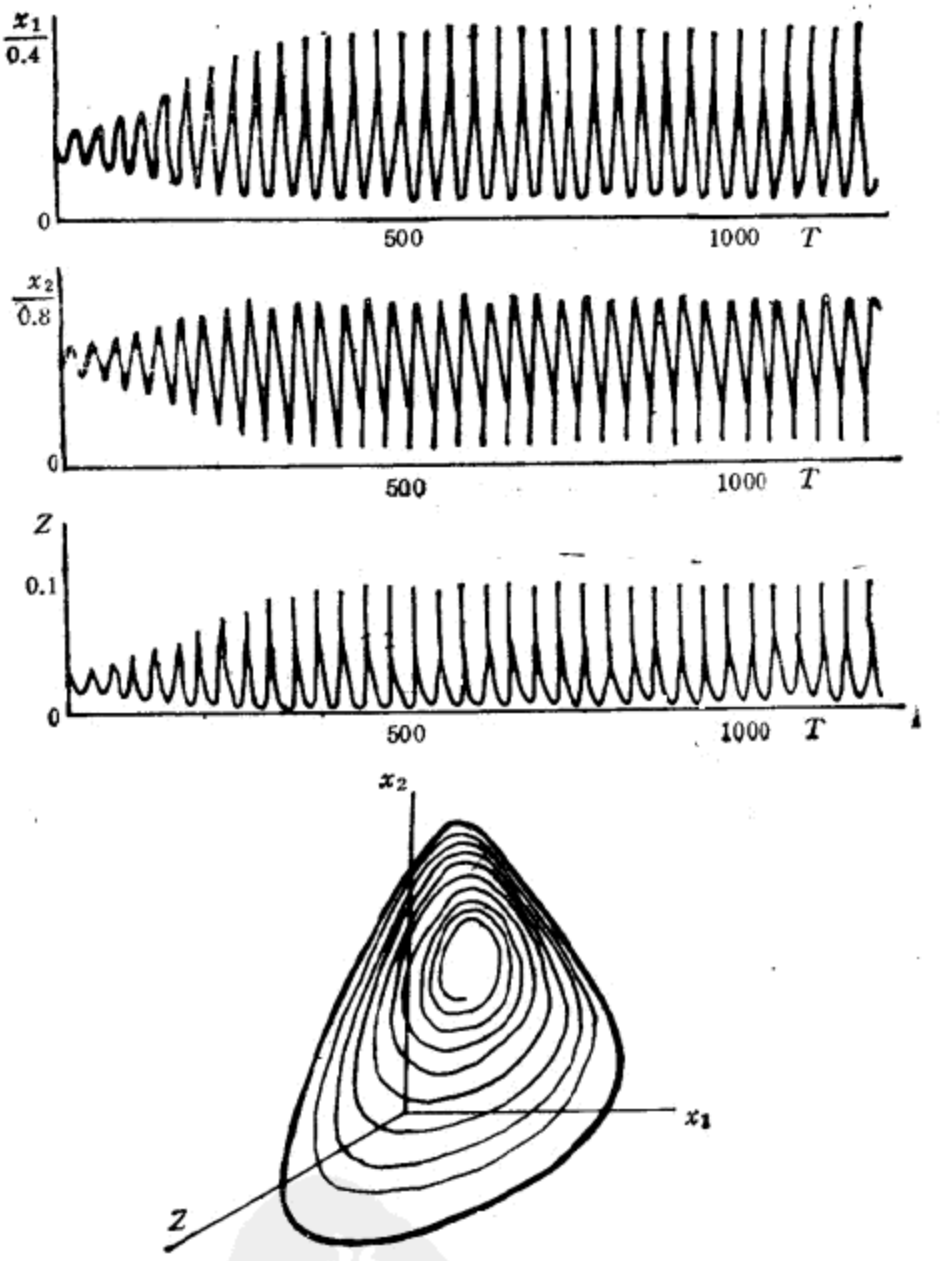


图 1.9

（三）具功能性反应的复杂生态系统

这里考虑以捕食与被捕食关系为主的模型，且捕食者种群的捕食率不是线性化形式而是各类功能反应。由于多种群

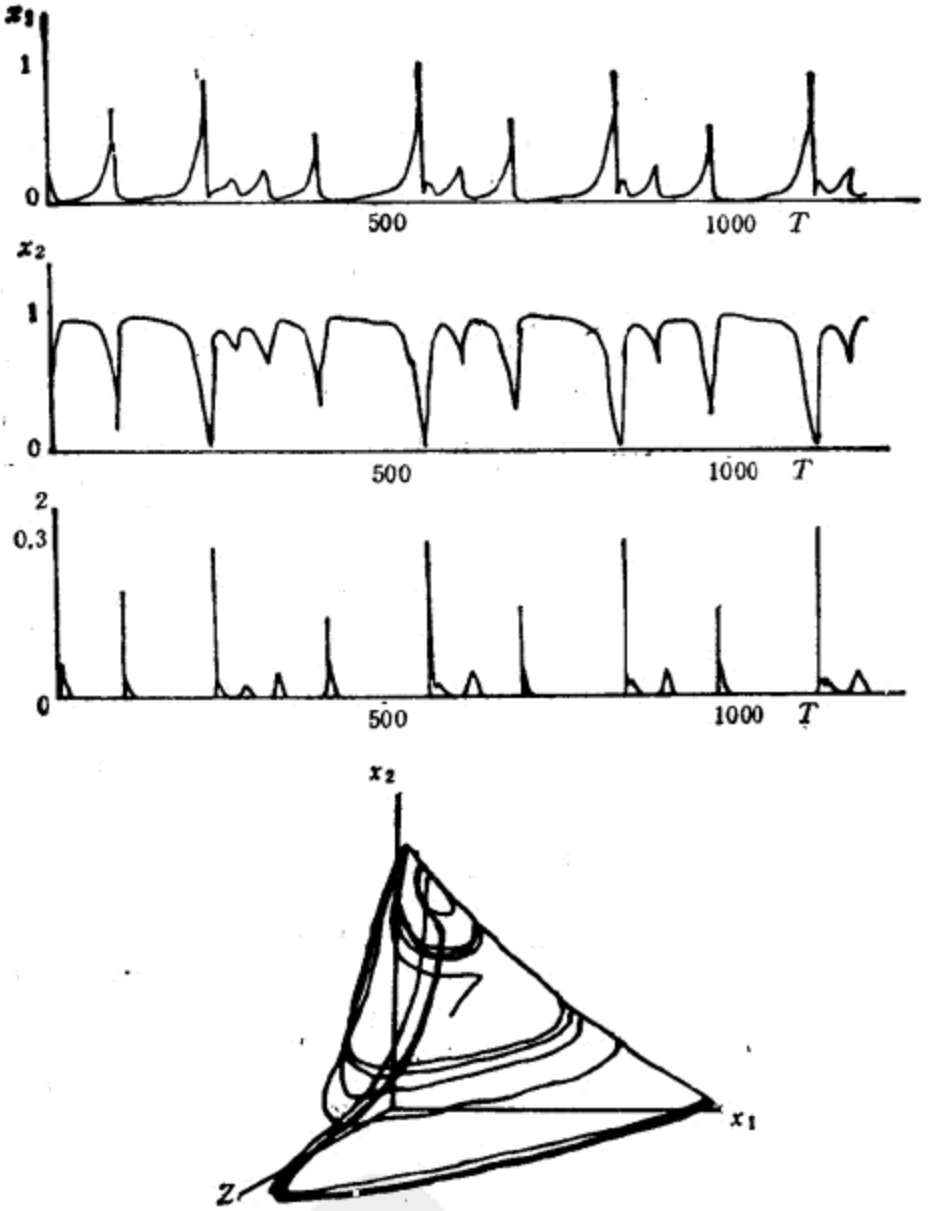


图 1.16

乃至三种群之间的关系种类繁多，这里考虑最简单的两种情况.

1. 食物链系统

一个单线的食物链系统常由一个自治的常微分方程来表示:

$$\begin{cases} \dfrac{dx_1}{dt} = x_1 g(x_1) - x_2\phi_1(x_1) \\ \cdots\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots \\ \dfrac{dx_j}{dt} = x_j[-s_j + c_j\phi_{j-1}(x_{j-1})] - x_{j+1}\phi_j(x_j) \\ \cdots\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots \\ \dfrac{dx_m}{dt} = x_m[-s_n + c_n\phi_{n-1}(x_{n-1})] \end{cases} \quad (1\text{-}39)$$

$$j = 1, 2, \cdots, n, \quad x_j(0) = x_{j0} > 0$$

其中 x_1 为食饵种群的密度，x_j 表示在食物链中第 j 个捕食者种群的密度，$g(x_1)$ 为食饵种群的增长率，假设 $g:(0, \infty) \to R$，$g \in c^1(0, \infty)$；$g(0) > 0$，$g'(x) < 0$；存在 $K > 0$ 使 $g(K) = 0$. $\phi_j(x_j)(j = 1, \cdots, n-1)$ 是第 $j+1$ 个种群的功能性反应. 假设 $\phi_j:[0, \infty) \to [0, \infty)$；$\phi_j \in c^1[0, \infty)$；$\phi_j(0) = 0$，$\phi_j^1(x_j) > 0$，所有 $s_j > 0$ 和 $c_j > 0$ $(j = 1, 2, \cdots, n)$

[17]证明在上述条件下，系统(1-39)的一切解有界，并且利用 Liapunov 函数

$$V(x_1, x_2, \cdots, x_n) = \sum_{i=1}^{n} V_i(x_i)$$

其中当 $i = 1, \cdots, n$，$i \neq n-1$ 时

$$V_i(x_i) = x_i - x_i^* - x_i^* \ln\left(\frac{x_i}{x_i^*}\right)$$

$$V_{n-1}(x_{n-1}) = \int_{x_{n-1}^*}^{x_{n-1}} \frac{-s_n + c_n\phi_{n-1}(\xi)}{\phi_{n-1}(\xi)}\, d\xi$$

来得到 $x^*(x_1^*, \cdots, x_n^*)$ 为全局稳定的条件. 为了更直观，以下只考虑三种群模型，则(1-39)变成：

$$\begin{cases} \dfrac{dx_1}{dt} = x_1 g(x_1) - x_2\phi_1(x_1) \\ \dfrac{dx_2}{dt} = x_2[-s_2 + c_2\phi_1(x_1)] - x_3\phi_2(x_2) \\ \dfrac{dx_3}{dt} = x_3[-s_3 + c_3\phi_2(x_2)] \end{cases} \tag{1-40}$$

由前我们知道当 $\phi_2(x_2) \equiv 0$ 时为两种群模型，且 ϕ_1 为 II 或 III 类功能性反应，则当正平衡点为稳定时即为全局稳定，如果正平衡位置为不稳定时，在 (x_1, x_2) 平面上存在唯一稳定极限环. 因而可以想像当 $\phi_2(x_2)$ 充分小时，这个结构是不会变化的，这样是否会出现空间周期解为吸引子的现象？类似地考虑：

2. 一食饵种群、二捕食者种群模型

$$\begin{cases} \dfrac{dx_1}{dt} = x_1 g(x_1) - x_2\phi_1(x_1) - x_3\phi_2(x_1) \\ \dfrac{dx_2}{dt} = x_2[-s_2 + c_2\phi_1(x_1)] \\ \dfrac{dx_3}{dt} = x_3[-s_3 + c_3\phi_2(x_1)] \end{cases} \tag{1-41}$$

如果只考虑捕食者为 II 类功能性反应，则

$$\phi_1(x_1) = \frac{m_1 x_1}{a_1 + x_1}, \quad \phi_2(x_1) = \frac{m_2 x_1}{a_2 + x_1}$$

[18]通过小参数变化，利用 Pincare 映象的 Marsden 定理和 Floguet 理论使 (x_1, x_2) 平面上的唯一周期解(极限环)分解成两个周期解. 其中一个留在 (x_1, x_2) 平面上，另一个则位于正象限内部.

前面看到 Lotka-Volterra 三种群模型都可能出现混沌现象，这里所讨论的功能性反应的模型应当更为复杂，是否也会出现混沌现象呢？[10]研究食物链关系的三种群模型

$$\begin{cases} \dfrac{dx_1}{dt} = a_0 x_0 x_1 - \dfrac{a_1 x_1 x_2}{1 + b x_1} - m_1 x_1 \\ \dfrac{dx_2}{dt} = \dfrac{a x_1 x_2}{1 + b x_1} - \dfrac{a x_2 x_3}{1 + b x_2} - m_2 x_2 \\ \dfrac{dx_3}{dt} = \dfrac{a x_2 x_3}{1 + b x_2} - m_3 x_3 \end{cases} \tag{1-42}$$

其中 C 为常数，$x_0 = C - (x_1 + x_2 + x_3)$.

[10]利用 Hopf 分歧得到由平衡点产生稳定极限环，当参数值变化时生成两个极限环(一稳定，一不稳定)，当参数再变化时出现参数的分岔使稳定环失去稳定性又出现双周期的稳定极限环. 当参数再变化时继续得到参数分岔以至得到一个分岔的无穷链的奇异吸引子和一个稳定极限环，然后稳定极限环消失便成了只有奇异吸引子. 这里发现一个很特殊的现象，就是正常吸引子(极限环)与奇异吸引子共存.

以上各节所叙述的数学模型及其研究成果都只是现代这方面研究中的一部分，由于篇幅，不可能全面，也可能有主要的内容遗漏了，望读者不吝指教为惠.

参 考 文 献

[1] 陈兰荪，《数学生态学模型及研究方法》，科学出版社(即将出版).

[2] Mackey, M. C. and Glass, L., Oscillation and chaos in physiological control systems, *Science* **197**, 287—289(1977).

[3] Freedman, H. I., "Deterministic Mathematical Models in Population Ecology", Marcel Dekker. New York, 1980.

[4] Goh, B. S., "Management and Analysis of Biological Populations", Amsterdam-Oxford, New York, 1980.

[5] Li, T.-Y. and Yorke, J. A., Period three implies chaos, *Am. Math. Mon.* **82**, 985—992(1975).

[6] Smoller, J., "Shock Waves and Reaction-Diffusion Equations", Springer-Verlag, 1983.

[7] Cushing, J. M., Periodic time-dependent predator-prey systems, SIAM. *J. Appl. Math.*, **32**, 82—95(1977).

[8] Dubois, D. M. and Closset, P. L., Patchiness in primary and secondary

production in the southern bight: a mathematical theory, "Proceedings of the 10th European Symposium on Marine Biology", Ostend, Universa press (Wettoren Belgium), Ed. by Persoone and Jaspers, Vol. 2, 211—229(1975).

[9] 陈兰荪，井竹君， 捕食者-食饵相互作用中微分方程的极限环存在性和唯一性，科学通报，**29**，(9)，521—523(1984).

[10] Svirezhev, Yu, M., Modern problems of mathematical ecology, "Proceedings of The International Congress of Mathematicians", Warszawa, Vol. 2, 1677—1693, 1983.

[11] Cushing, J. M., Volterra integrodifferential equations and delay models in population dynamics, "Lecture Notes in Biomathematics", Vol. 20, Berlin-Heidelberg-New York, Springer, 1977.

[12] MacDonald, N., Time lags in biological models, "Lecture Notes in Biomathematics", Vol. 27, Berlin-Heidelberg-New York, Springer, 1978.

[13] Gumowski, I., Mira, C., Recurrences and discrete dynamic systems, "Lecture Notes Mathematics", Vol. 809, Berlin-Heidelberg-New York. Springer, 1980.

[14] May, R. M. and Leonard, W. T., Nonlinear aspects of competition between three species*. SIAM. *J. Appl. Math.*, **29**, 243—253(1975).

[15] Coste, J., Peyraud, J. and Coullet, P., Asymptotic bthaviors in the dynamics of competing species, SIAM. *J. Appl. Math.*, **36**, 516—543 (1979).

[16] Vance, R. R., Predation and resource partitioning in one predator-two prey model communities, *Amer. Natur.*, **112** 797—813(1978).

[17] Freedman, H. I. and So. W-H, Global stability and persistence of simple food Chains, *Math. Biosci.*, **76**, 69—86(1985).

[18] Butler, G. J. and paul Waltman, Bifurcation from a limit cycles in a two predatorone prey ecosystem modeled on a chemostat, *J. Math. Biology*, **12**, 295—310(1981).

第二章　统计生态学

李　典　谟
（中国科学院动物研究所）

“生态学”这一术语，是德国生物学家赫克尔(Haeckel)于1877年首先引用的，经过一百多年来的发展，生态学研究的范围越来越大，内容也越来越广泛．今天生态学已成为一门综合性的学科，当代人类所面临的重大问题诸如资源、能源、环境、粮食、人口等都与生态学密切相关．由于这些问题的复杂性，直观的、描述的方法已不再能满足要求，数学、统计学以及系统科学和生态学结合已成为学科发展的必然方向．

让我们简略回顾一下统计学发展的历史．从1890年到1940年，可以说是统计学从婴儿发展至成熟的50年，而促使统计学发展的主要因素之一就是生物学．事实上，在当时，“统计学”（statistics）几乎是“生物统计”（biometry）的同义词．自60年代以来，由于计算机的发展，为统计学的应用开辟了广阔的前景．1969年8月由美国福特基金会、宾夕法尼亚州立大学、耶鲁大学等单位发起，在国际统计学会和国际生态学会的赞助下，召开了第一次国际统计生态学学术讨论会，预示着这一门交叉学科已经形成[1]．

统计生态学的内容很广泛，本章只作简要的介绍，主要包括：种群的空间分布型及其抽样技术、群落的多样性及其指标、生态系统分析等部分．

一、种群的空间分布型及抽样

动物，特别是昆虫在空间的分布型代表该种在一定环境内的空间分布结构，这种空间分布结构是种的生物学特性对环境条件适应的结果．因此，明确某种昆虫的分布型，可以帮助我们对该种昆虫生态特性有进一步的了解，因而有重要的应用价值．例如，可以提高对害虫防治的效率，改进试验设计，并解决抽样问题等．同时，对了解昆虫种群的猖獗、扩散行为等，亦有一定的实用价值．

我们考察的生物种群，有时是生活在离散生境单位内的．例如棉蚜是生活在棉花叶子上的，棉铃虫是生活在棉铃或棉蕾里的，此时我们可以把棉株作为天然样本单位，有些没有天然样本单位的，例如生活在麦田里的蝗虫等，则可以人为地划分样本单位，可以一平方米为一个样本单位．这样，全体样本单位就构成了一个总体，而每个样本单位上的生物个体数，则构成了一个离散型的、只取非负整数的随机变量．

通常昆虫的空间分布型可以分为随机分布和聚集分布两类．前者一般用泊松（Poisson）分布公式表示，后者则用负二项分布（negative binomial distribution），奈曼（Neyman）分布及泊松二项分布等公式表示[2]．

（一）频次分布理论公式的计算

1. 泊松分布

泊松分布的概率公式如下：

$$P_r = e^{-m}\frac{m^r}{r!} \qquad (2\text{-}1)$$

其中 m 是总体均值，可由样本均数

$$\bar{x} = \frac{\sum fx}{N}$$ 来估计。

我们若检验田间观察资料是否符合于本种分布时，一般先用样本均数代替总体均数，计算出理论频数，再用 χ^2 进行适合性测定。

例：调查蝗蛹的分布，取样 408 个，每个样内虫口如表 2.1 所列。

表 2.1 蝗蛹分布型调查

虫数 x	频数 f	$f \cdot x$
0	225	0
1	130	130
2	40	80
3	10	30
4	3	12
Σ	408	252

表 1 计算方法如下：

平均数 $\bar{x} = \frac{\sum fx}{n} = \frac{252}{408} = 0.618 \quad n = 408$

代入(2-1)式，设 $h = e^{-\bar{x}} = e^{-0.618} = 0.5391$

$$nP_r = \frac{m}{r} \times nP_{r-1}$$

因此算得本例的各项值为：

$$nP_0 = 219.9$$

$$nP_1 = 219.9 \times 0.618 = 135.9$$

$$\cdots$$

$$nP_4 = 1.3$$

然后将上述各项观察值与理论值进行卡方 χ^2 检验，其结果列于表 2.2。

表2.2 观察值与理论值比较

虫数 (x)	观察值 (O)	理论值 (C)	$\frac{(O-C)^2}{C}$
0	225	219.9	0.11
1	130	135.9	0.26
2	40	42.2	0.09
3	10	8.7	0.21
4	3	1.3	2.22
Σ			2.89

计算得 $\chi^2 = 2.89$　　自由度 $= n - 2 = 3$

n 为组数，本例中为 5，其中失去两个自由度，一个是用来限制实际样本数 N，另一个是用来估计 m 值

查 χ^2 表知，$\chi^2_{0.05} = 7.815$，现在 $\chi^2 = 2.89$

于是有

$$\chi^2 < \chi^2_{0.05}$$

这样，意味着抽样观察所发生的不是一个小概率事件($P > 0.05$)，所以没有理由否定假设，于是上述调查结果与假定总体服从泊松分布没有矛盾.

2. 负二项分布

负二项分布在昆虫的田间分布中，被认为是适合范围最广的一种理论分布. 负二项分布是由两个参数确定的：算术平均数 m 及正指数 k，它是正二项分布的一种推广. 我们知道：正二项分布是

$$(q + p)^n \qquad (2\text{-}2)$$

的展开式的各项. 其中 n 为个体总数，而 p，q 为分成对比两类所期望的比例，且 $p + q = 1$. Student (1907) 在研究酵母细胞的分布适合正二项分布的时候，发现有两个系列 p 和 n 是负值，并且很好地拟合了观察资料. 于是把正二项分布

(2-2)推广，得到了负二项分布为

$$(q-p)^{-k}$$

的展开式的各项．其中 $p=\frac{m}{k}$，$q=1+p$，m 为总体均值．展开上述式子，于是一个样本单位有 r 个个体的概率为：

$$P_r=\frac{(k+r-1)!\,p^r}{r!(k-1)!\,q^{k+r}}$$

k，p，q 均为参数，可由样本信息来估计．而这三个参数中，最关键的又是 k 值，由于对 k 值有不同估值法，则可使其各项之理论值有很大的不同，如对 k 值估计不当，常可导致本来为负二项分布的观察资料遭到否定．

矩法是一般文献中最常见的 k 值的估计方法．样本平均数

$$\bar{x}=\frac{1}{n}\sum fx$$

方差

$$S^2=\frac{\sum fx^2-\frac{(\sum fx)^2}{n}}{n-1}$$

于是可求得

$$p=\frac{S^2}{\bar{x}}-1,\quad k=\frac{\bar{x}}{p}$$

$$q=1+p$$

表 2.3 中列入一个野外蝗蝻分布型抽样的实例．

由矩法求得 $p=9.38$，$q=10.38$，$k=0.166$，算得的理论值列于表 2.3 中的第三列．

当观察的样本里零频率很大时，可使用零频率法来估计 k 值．这种估值法通常要求零频率应大于总取样数的 1/3，即 $f_0/N>1/3$（f_0 是总样数中零样的个数）．若平均数小于

表2.3 蛐蛐分布型调查

虫数 x	观察频数 f	矩法求得的理论值	零频率求得的理论值
0	417	447.4	416.9
1	69	67.1	80.3
2	53	35.4	42.9
3	34	23.1	27.8
4	15	16.5	19.6
5	17	12.5	14.5
6	12	9.7	11.1
7	10	7.7	8.6
8	7	6.3	6.8
9	5	5.1	5.4
10	4	4.3	4.3
11	4	3.6	3.5
12	3	3	2.9
13	2	2.5	2.3
14	1		
15	1		
17	1		
20	1	15.8	13.1
30	1 (8)		
35	1		
42	1		
51	1		
共计	660	$\chi_1^2 = 23.074^*$	$\chi_2^2 = 8.98$

10时，则尚需满足下式关系：

$$(m + 0.17)(P_0 - 0.32) > 0.20$$

其中 P_0 可用样本中 f_0/N 代替，m 则可用 $\bar{x}$ 替代（详见[3]）。

因为在负二项分布中

$$P_0 = 1/q^k \text{ 而 } q = 1 + m/k$$

所以

$$P_0 = \frac{1}{\left(1+\frac{m}{k}\right)^k}$$

设 k 的估计量为 $\hat{k}$，用 f_0/N 代表 P_0；$\bar{x}$ 代替 m，取对数后则有：

$$\hat{k}\log\left(1+\frac{\bar{x}}{\hat{k}}\right) = \log\frac{N}{f_0}$$

这样就可求得 $\hat{k}$ 值．表 2.3 中的资料用零频率法算得的列于表中的第四列．显然拟合程度比矩法好．

当上述两法求出的 k 值均不适合时，可以考虑使用最大或然估值法．

设 a_x 是具有 x 个个体的样本单位的频率，那么对负二项分布有

$$E(a_x) = N\frac{(k+x-1)!}{x!(k-1)!}\frac{p^x}{(1+p)^{k+x}}$$

设 $m_x = E(a_x)$

上式 E 表数学期望，我们有

$$\frac{\partial}{\partial p}(\ln m_x) = \frac{x}{p} - \frac{k+x}{1+p}$$

因此

$$\Sigma\left\{a_x\frac{\partial}{\partial p}(\log m_x)\right\} = \frac{1}{p(1+p)}\Sigma x a_x - \frac{k}{1+p}\Sigma a_x$$

$$= \frac{N}{p(1+p)}(\bar{x}-pk)$$

要上式为零，于是选择

$$p = \bar{x}/k$$

对 k 的估计我们可从下面方程导出

设 $F(z)$ 表示 $\frac{d}{dz}\log(z!)$

$$\frac{\partial}{\partial k}(\log m_x) = F(k+x-1) - F(k-1) - \log(1+p)$$

因此有 $$F(z) - F(z-1) = 1/z$$

于是

$$\sum\left\{a_x \frac{\partial}{\partial k}(\log m_x)\right\}$$

$$= \sum\left\{a_x\left(\frac{1}{k} + \frac{1}{k+1} + \cdots + \frac{1}{k+x-1}\right)\right\}$$

$$- N \cdot \log\left(1 + \frac{\bar{x}}{k}\right) \qquad (2\text{-}3)$$

设 $A_x = a_{x+1} + a_{x+2} + \cdots$

那么(3)式可化简为

$$\sum\left(\frac{A_x}{k+x}\right) - n \log\left(1 + \frac{\bar{x}}{k}\right) \qquad (2\text{-}4)$$

使(4)式等于 0 的 k，就是我们所要估计的 k 值（具体算法可参看[2]）.

其它如奈曼分布以及泊松二项分布等，在生态学上都有较广泛的应用.

（二）分布型指数

上面介绍的检验经验分布与理论分布的方法，由于计算比较复杂，且参数的估值方法不同，有时可能影响资料对理论分布的适合度. 此外，利用检验频次分布的方法，很难提供种群中个体群的行为，以及种群分布随时间的变化. 60 年代以后，利用分布型指数的方法来研究种群的空间分布，已越来越受到重视. 例如关于扩散系数研究：

当所观察的种群中每个个体都完全随机地分布于生境之中时，则生境中每个单位生物个体数 x 服从泊松分布，此时有

$$Ex = \mathrm{Var}\,x$$

当该种群的个体有明显聚集倾向时，这时有

$$\mathrm{Var}\ x > Ex$$

于是我们可以用

$C = \mathrm{Var}\ x/Ex$ 表示该种生物的集聚度量。若用样本估值来代替，则可写成

$$C = s^2/\bar{x} = \sum(x_i - \bar{x})^2/\bar{x} \cdot (n-1)$$

若种群的分布呈随机时，则 C 可以认为服从均数为 1、方差为 $2n/(n-1)^2$ 的正态分布。Blackman[4] 提出 C 可以用来检验分布的随机性的假设。C 的概率为 95% 的置信区间为

$$1 \pm 2\sqrt{[2n/(n-1)^2]}$$

如果 C 落入上述区间时，则为随机型分布，若 C 落于区间以外时，则认为是属于聚集型。但 Greig-Smith (1952) 指出，如用 $\sqrt{2/(n-1)}$ 来代替 $\sqrt{[2n/(n-1)^2]}$ 可能更好。这是因为 $(n-1)C$ 近似服从于 χ^2_{n-1} 分布。

$$E(C) = 1, \text{ 而 } \mathrm{Var}(C) = 2/(n-1)$$

如果我们研究不同时间的 C 值，还能看到种群空间分布在时间序列中的变化。

David 和 Moore (1954) 曾建议用 $I = (V/m) - 1$ 作为聚集度量。

首先，我们从直观上来看 I 作为聚集度量的合理性。假设在整个种群中，有 $(1-\theta)$ 比例的个体随机地被杀死或者移走，那么剩下来的种群的分布将怎样？我们可以这样认为：由于大量的死亡是发生在原来较稠密的地方，所以剩下来的种群的聚集度将比原来的小。我们下面将证明聚集度 I 将随着种群密度减小而减小。

假设初始时总体 Z 的概率母函数是 $G_0(z)$，经过一段时期 Δt，由于随机死亡，总体 Z 变成为 Z_1，其概率母函数为 $G_1(Z)$。设 θ 为一个个体在这一阶段的成活率，设 ξ 为一个

随机变量，经 Δt 后个体成活取值为 1，死亡取值为 0。

于是

$$P(\xi = 1) = \theta,\ P(\xi = 0) = (1 - \theta)$$

ξ 的概率母函数为：

$$P_\xi(S) = 1 - \theta + \theta S$$

因此可得：

$$G_1(Z) = G_0(\theta Z + 1 - \theta)$$

$$G_1'(1) = \theta G_0'(1)\quad G_1''(1) = \theta^2 G_0''(1)$$

我们得到

$$I_0 = \frac{\mathrm{Var}Z_0}{EZ_0} - 1 = \frac{G_0''(1) + G_0'(1) - (G_0'(1))^2}{G_0'(1)}$$

$$= \frac{G_0''(1)}{G_0'(1)} - G_0'(1)$$

$$I_1 = \frac{\mathrm{Var}Z_1}{EZ_1} - 1 = \frac{G_1''(1) + G_1'(1) - (G_1'(1))^2}{G_1'(1)} - 1$$

$$= \frac{G_1''(1)}{G_1'(1)} - G_1'(1)$$

$$= \frac{\theta^2 G_0''(1)}{\theta G_0'(1)} - \theta G_0'(1) = \theta I_0$$

由此可以看出，当种群由于随机死亡而减少到原来的 θ 分之一时，聚集度 I 也减少到原来的 θ 分之一.

聚集度 I 的这个特性，可以用来确定无迁移性定居的生物的死亡率究竟是密度相关的，还是密度无关的. 假设有一群年龄均匀分布的、无迁移性的生物，这时由于自然死亡种群密度逐渐下降，我们可以通过抽样确定 I 怎样随 m 而变化. 如果死亡是密度无关的，那么 I 与 m 的关系将是一条通过原点的直线. 如果越稠密的地方死亡率越高，则 I 将随 m 的减少下降更快. Iwao (1970) 曾用这个方法研究了不同死亡原因

对美国加州天幕毛虫的群体的影响．他发现死于寄生蜂是与密度无关的，而死于疾病是密度相关的．

负二项分布中的参数值 k，也常用来作为种群聚集分布的指标，这最早是由 Waters（1959）提出的．我们知道在负二项分布中

$$V = m + \frac{m^2}{k};\quad V = \mathrm{Var}x\quad m = Ex$$

当 $k \to \infty$ 时，$V = m$．即负二项分布趋于泊松分布，这时个体分布呈完全随机性，聚集度为零．当 $k \to 0$ 时，$V \to \infty$，种群分布极不均匀，聚集度极高．所以可以选择

$$k' = \frac{1}{k}$$ 作为聚集度量

k' 的一个有趣特性是：当种群密度因为随机死亡而减小时，k' 保持不变．这样我们就可以用 k' 代表一个种群空间分布的内在特点，而不管它的密度如何．下面我们将证明这点．

我们在论述 I 作为聚集度指标时曾推得

$$\frac{I_1}{I_0} = \frac{m_1}{m_0} = \theta \text{ 或 } \frac{I_0}{m_0} = \frac{I_1}{m_1}$$

θ 为种群经 ΔT 后的成活率，m_0、m_1 分别为初始时和经过 ΔT 后的种群密度．由负二项分布的特性，我们有

$$k = \frac{m^2}{V - m}$$

于是，由 $I = \frac{V}{m} - 1$ 的定义可推得

$$k_0' = \frac{1}{k_0} = \frac{V_0 - m_0}{m_0^2} = \frac{\frac{V_0 - m_0}{m_0}}{m_0} = \frac{I_0}{m_0} = \frac{I_1}{m_1} = k_1'$$

这就证明了用负二项分布 k 的倒数 k' 表种群聚集度时，是不随种群密度的变化而变化的.

（三）种群空间分布型及其在抽样中的应用

“Student” 在 1908 年发表的一篇关于 t 检验的论文中说：“任何实验可以作为是许多可能在相同条件下作出的实验的总体中的一个个体. 一系列的实验则是从这个总体所抽得的一个样品.”因此，抽样理论和方法，在生态学中有极重要的应用，特别在调查田间昆虫种群数量动态时，估计种群密度及对作物为害程度，都要依赖于科学的抽样方法.

抽样的方法，按组织方式不同，一般可分为：①简单随机抽样法，②分层抽样法，③二阶抽样法，④系统抽样法，⑤序贯抽样法. 这些抽样方法在田间生态学中都有广泛的应用，但限于篇幅，这儿只介绍序贯抽样法的应用.

1. 序贯抽样法的基本原理

序贯抽样法的特点是，在抽样时不预先指定子样容量，而是要求给出一组停止采样的规则. 每新抽一个子样后立即考察一下，按给定的停止采样规则判定是停止采样还是继续采样，如果采样一旦停止，就按此时所给出的 n 个观察作为一个固定子样容量的问题进行统计推断.

设 $x_1, \cdots x_n$ 是一独立同分布随机变量序列，它的联合分布密度记为 f_{jn}（离散型变量时，考虑概率分布），并假设它们的分布依赖于某个参数 θ_j.

现考虑原假设 H_0: $\theta = \theta_0$，备择假设 H_1: $\theta = \theta_1$ 的检验问题.

$$f_{jn}(x) \triangleq f_{jn}(x_1, \cdots, x_n, \theta_j) = \prod_{i=1}^{n} f(x_i; \theta_j) \qquad j = 0, 1$$

概率比

$$\lambda_n(x) \triangleq \lambda_n(x_1, \cdots, x_n) \triangleq \frac{f_{1n}(x)}{f_{0n}(x)} = \frac{\prod_{i=1}^{n} f(x_i; \theta_1)}{\prod_{i=1}^{n} f(x_i; \theta_0)} \quad (2\text{-}5)$$

检验法的步骤如下：

设 x_1 是子样第一个观察，计算 $\lambda_1(x_1)$，如果

$$\lambda_1(x_1) \geqslant A$$

则停止观察，并拒绝原假设 H_0；相反，如果

$$\lambda_1(x_1) \leqslant B$$

则也停止观察，并接受假设 H_0；最后，如果

$$B < \lambda_1(x_1) < A$$

则继续取第 2 个观察 x_2，第 3 个观察 x_3，直到能作出拒绝或接受假设 H_0 的决定。

上述判断标准 A、B 由预先给定的犯两类错误的概率 α，β 决定：

$$\alpha \triangleq P\{\text{第 I 类错误}\} = P_{H_0}\{\text{拒绝 } H_0\}$$

$$\beta \triangleq P\{\text{第 II 类错误}\} = P_{H_1}\{\text{接受 } H_0\}$$

$$A = \frac{1-\beta}{\alpha}, \quad B = \frac{\beta}{1-\alpha}$$

序贯抽样法在野外生态学研究中有很重要的应用，例如在害虫管理中，人们的兴趣并不在得到田间虫口密度精确的信息，而在于为决策提供依据：害虫密度是否达到防治指标；对于诸如此类的问题，序贯抽样法是一种十分有效的方法。

2. 种群分布型为负二项分布时的序贯抽样公式

由于负二项分布是生态学中常用的分布，本文将重点介绍负二项分布的序贯抽样公式。

在序贯分析中，为了运算和讨论的方便，我们往往用概率比的对数来进行检验。

设

$$Z_i \triangleq \log \frac{f(x_i;\theta_1)}{f(x_i;\theta_0)};\quad a \triangleq \log A;\quad b \triangleq \log B$$

则 $Z_1, Z_2, \cdots$ 也是独立同分布随机序列，且有

$$\log \lambda_n(x_1,\cdots,x_n) = \sum_{i=1}^{n} Z_i \triangleq S_n$$

于是借助于 S_n 可进行如下检验：

如 $S_n \geqslant a$　　则拒绝 H_0

如 $S_n \leqslant b$　　则接受 H_0

如 $b < S_n < a$　则继续下一个观察 Z_{n+1}

我们知道负二项分布概率公式为

$$P_r = \frac{(k+r-1)!}{r!(k-1)!}\frac{p^r}{q^{k+r}}$$

于是

$$Z_i = \log \frac{P_{r_i 1}}{P_{r_i 0}} = \log \frac{\dfrac{(k+r_i-1)!}{r_i!(k-1)!}\dfrac{P_1^{r_i}}{q_1^{k+r_i}}}{\dfrac{(k+r_i-1)!}{r_i!(k-1)!}\dfrac{p_0^{r_i}}{q_0^{k+r_i}}}$$

$$= \log\left[(q_0/q_1)^k\left(\frac{p_1q_0}{p_0q_1}\right)^{r_i}\right]$$

$$S_n = \sum_{i=1}^{n} Z_i = nk\log(q_0/q_1) + (\sum r_i)\log\left(\frac{p_1q_0}{p_0q_1}\right) \quad (2\text{-}6)$$

其中 n 为样本数，$\sum r_i$ 为所有样本中人样的个体总数，k 为公共 k 值.

利用式(2-6)，我们很容易得到下面两条平行的接受线和拒绝线：

$$d_1 = sn + h_1$$

$$d_2 = sn + h_2$$

其中 $$s = k\frac{\log(q_1/q_0)}{\log\left(\frac{p_1q_0}{p_0q_1}\right)} \qquad h_1 = \frac{\log B}{\log\left(\frac{p_1q_0}{p_0q_1}\right)}$$

$$h_2 = \frac{\log A}{\log\left(\frac{p_1q_0}{p_0q_1}\right)}$$

如果抽取了 n 个样本，样本中累积的入样虫数超过 d_1，则拒绝 H_0，如果低于 d_2，则接受 H_0，如在 d_1 与 d_2 之间则不定.

例：东亚飞蝗蝗蝻的序贯抽样，根据蝗蝻在田间的分布型属负二项分布，其公共 k 值为 0.688，再根据蝗蝻在田间危害情况，我们规定：每平方丈 $\left(1\text{丈}=\frac{10}{3}\text{米}\right)$ 平均虫口在 1 头以下为轻度发生，2 头至 3 头为中等发生，5 头以上为严重发生. 于是我们可作如下假设检验：

(1) 发生程度在轻度与中等之间.

H_0：平均虫口密度 $D \leqslant 1$ 头/丈²为轻度发生；

H_1：$D \geqslant 2$ 头/丈²为中等发生.

(2) 发生程度在中等与严重之间.

H_0：$D \leqslant 3$ 头/丈²为中等发生；

$D \geqslant 5$ 头/丈²为严重发生.

各项计算值如表 2.4.

表 2.4 蝗蝻序贯抽样计算表

常 数	发生程度		发生程度	
	轻度	中等	中等	严重
	H_0	H_1	H_1	H_2
$\bar{x} = kp$	$\bar{x}_0 = 1$	$\bar{x}_1 = 2$	$\bar{x}_1 = 3$	$\bar{x}_2 = 5$
$p = kp/k$	$p_0 = 1.453$	$p_1 = 2.907$	$p_1 = 4.360$	$p_2 = 7.267$
$q = 1 + p$	$q_0 = 2.453$	$q_1 = 3.907$	$q_1 = 5.360$	$q_2 = 8.267$
$S^2 = kpq$	$S_0^2 = 2.453$	$S_1^2 = 7.814$	$S_1^2 = 16.080$	$S_2^2 = 41.335$

$k_c = 0.688$

关于发生轻度与中等程度的接受与拒绝的公式

$$\begin{cases} d_0 = Sn + h_0 \\ d_1 = Sn + h_1 \end{cases}$$

其中

$$S = k_c \frac{\log(q_1/q_0)}{\log(p_1q_0/p_0q_1)} = 0.688 \times \frac{0.2022}{0.099} = 1.405$$

假设 α, β 分别为犯第 I 类错误及犯第 II 类错误的概率，且 $\alpha = \beta = 0.1$

则 $A = (1-\beta)/\alpha = 9$

$B = \beta/(1-\alpha) = 0.111$

$h_0 = \log B / \log(p_1q_0/p_0q_1) = -9.64$

$h_1 = \log A / \log(p_1q_0/p_0q_1) = 9.643$

于是有 $d_0 = 1.405n - 9.643$

$d_1 = 1.405n + 9.643$

按照同理可算得关于发生中等与严重之间接受线与拒绝线.

$$d_1 = 3.829n - 28.245$$

$$d_2 = 3.829n + 28.245$$

接受与拒绝的理论线见图 2.1.

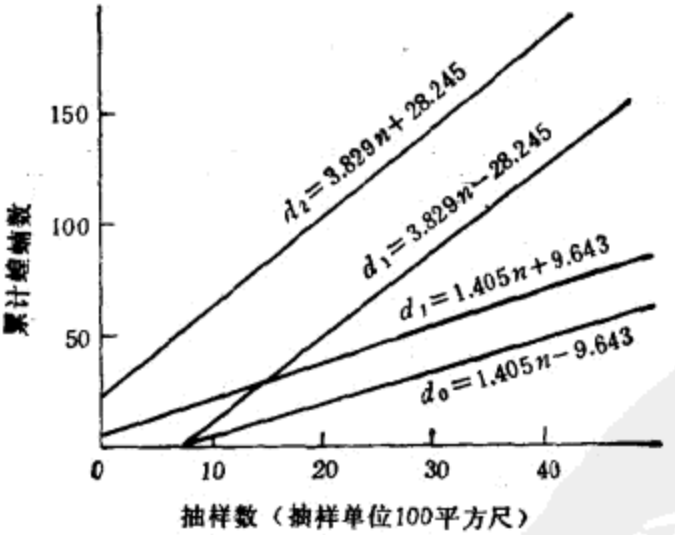


图 2.1 东亚飞蝗蝗蝻的序贯抽样.

二、群落的多样性及其指标

（一）群落多样性的基本概念

群落多样性一般有两个概念：一个指群落中种数的多少；另一个指各种之间相对丰富度．因此，它是“种数和均匀度混淆起来的一个单一的统计量”（见[5] P.234），如果一个群落有很多种，并且各种的个体数量分布很均匀，则多样性高，反之则多样性低．

多样性的概念首先是由 Williams 引用的[6]．假设一个种有 r 个个体的概率服从负二项分布，即 P_r 有

$$P_r = \frac{\Gamma(k+r)}{r!\Gamma(k)}\left(\frac{p}{1+p}\right)^r\left(\frac{1}{1+p}\right)^k$$

$$r = 0, 1, 2, \cdots$$

在讨论多样性时，P_0 是没有意义的，我们必须略加修正．由于

$$P_0 = (1-x)^k, \text{ 设 } x = \frac{p}{1+p}$$

$$\text{令 } P_r' = \frac{P_r}{1-P_0} = \frac{\Gamma(k+r)}{r!\Gamma(k)}\frac{(1-x)^k x^r}{[1-(1-x)^k]}$$

上式可写成

$$P_r' = C\frac{\Gamma(k+r)}{r!}x^r \tag{2-7}$$

$$\text{这儿 } C = \frac{(1-x)^k}{[1-(1-x)^k]}\frac{1}{\Gamma(k)}$$

如果，不同种的个体数差异很大，则 k 将很小．在自然群落中，通常各种之间个体数差异很大，这就导致 Fisher 考虑在(2-7)式中令 $k \to 0$（参看[6]）．

$$\pi_r = \lim_{k\to 0} P_r = \gamma \frac{\Gamma(r)}{r!} x^r = \gamma \frac{x^r}{r}$$

其中 $\gamma = \lim_{k\to 0} C$

$$\because \quad \sum_{r=1}^{\infty} \pi_r = -\gamma \ln(1-x) = 1$$

$$\therefore \quad \gamma = \frac{-1}{\ln(1-x)}$$

π_r 是取样中一个种有 r 个个体的概率. 设 S 是整个取样中的种数,则具有 r 个个体的种的频率是

$$n_r = S\gamma \frac{x^r}{r} = \alpha \frac{x^r}{r} \tag{2-8}$$

这儿 $\alpha = S\gamma$. 如令 N 为人样的所有个体数,于是有

$$S = \sum_{r=1}^{\infty} n_r = \sum_{r=1}^{\infty} \frac{\alpha x^r}{r} = -\alpha \ln(1-x) \tag{2-9}$$

$$N = \sum_{r=1}^{\infty} r n_r = \sum_{r=1}^{\infty} \frac{r\alpha x^r}{r} = \frac{\alpha x}{1-x} \tag{2-10}$$

通过抽样,我们可以得到 S 和 N. 由式(2-9)和(2-10)便可介出 α 和 x, 得到它们的估计量 $\hat{\alpha}$ 和 $\hat{x}$. 由于 α 和样本大小无关,而是反映了群落内部的特性. 因此 Fisher 建议用 α 作为多样性指标.

但是,使用 Fisher 的多样性指标 α 的前提是要满足关系(2-8),即具有 r 个个体的种的频率是服从对数级数分布的. 正如 Preston[7] 所指出, 在很多自然情况下, 这一点并不成立.

(二) 群落多样性的信息度量

假设一个无限个体的种群可以分成 S 类(种): A_1, A_2, A_3, $\cdots$, A_s. 每一个个体属于一类并且仅属于一类. 假设随

机抽取一个个体，则这个个体属于 A_i 的概率是 p_i. 因此有 $\sum_{i=1}^{S} p_i = 1$. 我们希望找到一个函数 $H(p_1, p_2, \cdots, p_s)$，来作为多样性指数，那么它应符合下面几个条件：

(1) 对于给定的 S，当 $p_i = \frac{1}{S}$ 时，有最大值. 我们用 $L(S)$ 代表，于是

$$L(S) = H\left(\frac{1}{S}, \frac{1}{S}, \cdots \frac{1}{S}\right)$$

(2) 如果我们假定还有第 $S+1$，第 $S+2$，$\cdots$ 类存在，但其中没有个体，这将不影响多样性指数的大小，即

$$H(p_1, p_2, \cdots p_s, 0, \cdots 0) = H(p_1, p_2, \cdots p_s)$$

(3) 假定群落分类除按 A 分类外，还可按 B 分类. 按 B 则可分为 t 类：$B_1, B_2, \cdots B_t$. 任一个体属于 B_k 的概率是 q_k，于是 $\sum_{k=1}^{t} q_k = 1$，这种双重分类使群落中共有 St 个不同的类 $A_iB_j (i = 1, 2, \cdots S; j = 1, 2, \cdots t)$. 设从这个群落中随机地抽取一个个体属于 A_iB_j 类的概率，记为 π_{ij}. 显然，当 A 分类和 B 分类是独立时，则有 $\pi_{jk} = p_jq_k$. 如果不独立时，则有 $\pi_{jk} = p_jq_{jk}$，q_{jk} 是条件概率，即已知个体已属 A_j，这个个体将属于 B_k 的概率. 又设在双重分类下的多样性指数为

$$H(AB) = H(\pi_{11}, \pi_{12}, \cdots \pi_{st})$$

此外，令

$H_j(B) = H(q_{j1}, q_{j2}, \cdots q_{jt})$ 为在 A_j 类内，在 B 分类下的多样性，令

$H_A(B) = \sum_j p_jH_j(B)$ 为在所有 A 分类里在 B 分类下的平均多样性. 于是条件 3 就有

$$H(AB) = H(A) + H_A(B)$$

如果分类法是互相独立的，那么上式为

$$H(AB) = H(A) + H(B)$$

其中 $H(B) = H(q_1, q_2, \cdots q_t)$

上述条件一保证了对种数一定的总体，各种间数量分布均匀时，则多样性最高．条件二则保证了对两个种间数量分布均匀的总体，种数越多，多样性越高．

条件三则表明，多样性像方差一样，也具有可加的性质．例如在计算多样性时，我们不但考虑种，还可考虑生物分类的不同层次属、纲、门等，也就是我们先考虑不同属的多样性，然后再考虑在同一属中不同种的多样性，于是按照条件三就有

$$H(AB) = H(A) + H_A(B)$$

其中 $H(AB)$ 表示了总体的全部多样性，即既考虑了种，又考虑了属，而 $H(A)$ 则是单考虑了总体中不同属的多样性，而 $H_A(B)$ 则是考虑到每一个属中种的多样性，然后再对每一个属在总体中所占的比例加权得到的属中种的平均多样性．

（三）其他多样性指数

Simpson[8] 提出了一个多样性指数．假设从一个具有 n 个种、N 个个体的总体中随机抽取一个样品，并假定抽样是无放回的，于是连续两次抽样，属于同一种的概率为

$$\sum_{i=1}^{n} \frac{N_i}{N} \frac{(N_i - 1)}{(N - 1)}$$

则多样性指数

$$D = 1 - \sum_{i=1}^{n} \frac{N_i(N_i - 1)}{N(N - 1)} \qquad (2\text{-}11)$$

Hendrickson 和 Ehrlich[8] 考虑到种间不同的类型，把 Simpson 多样性指数加以修改：

$$D=\frac{\sum_{i=1}^{n}\left[N_i\left(\sum_{j=1}^{n}N_jX_{ij}\right)\right]}{N(N-1)} \tag{2-12}$$

其中当 $i=j$ 时，$X_{ij}=0$，$i\neq j$ 时 $X_{ij}=1$。(2-11)式和(2-12)式的等价性，读者不难从简单的数学推导中得到。

Hendrickson 和 Ehrlich 进一步引入生态位的概念。假定 X_{ij} 是介于 0 和 1 之间的一个数，它是由种 i 和种 j 的生态位的不相似的程度所决定的。它可由下式度量：

$$X_{ij}=\Big([i\text{种生态位}\cup j\text{种生态位}]-[i\text{种生态位}\cap j\text{种生态位}]\Big)\Big/[i\text{种生态位}\cup j\text{种生态位}]$$

其中符号∪和∩表生态位之和与交。

McIntosh[8] 提出了一种几何的方法来测定多样性。一个 n 个种的样本可以用 n 维空间中的点 $(N_1, N_2, \cdots, N_n)$ 来表示。这点和原点距离

$$U=\left(\sum_{i=1}^{n}N_i^2\right)^{1/2}$$

于是如果个体总数 N 是固定的，那末种数越多，U越小。当样本中只包含一个种时，它有最大值 N，这时多样性最小。当所有的个体都属于不同种时，U具有最小值 $\sqrt{N}$。于是 McIntosh 提出用下式表多样性指数：

$$D=\frac{N-U}{N-\sqrt{N}}$$

虽然选择多样性指数是很重要的，但是更重要的是给出合适的生态学解释，否则一切抽样和计算的劳力都付之东流。因此，有些生态学家建议用更为直观的多样性表示法，即直接考虑总体中的种数，以及种间分布的均匀性。

在多样性的信息度量中，我们知道，当所有的种具有相同的个体时，多样性最高，即有

$$H_{\max} = -\sum_{i=1}^{n} \frac{1}{n} \log \frac{1}{n} = \log n$$

其中 n 是种数．在这基础上 Pielou (1966) 提出，均匀性的测量可由下式表示：

$$R = \frac{H}{H_{\max}} = \frac{-\sum_{i=1}^{n} p_i \log p_i}{\log n}$$

由于上式是一个比值，所以和使用的对数的底无关．

这个关于均匀性 R 的定义表明：

$$H = R \cdot H_{\max} = R \cdot \log n$$

即多样性是由两个成分组成的：一个是种数 n，另一个是它们分布的均匀性 R．

三、生态系统建模及分析

生态系统的研究，涉及面很广．诸如森林、草原、荒漠、农田、海洋等资源的合理开发、利用和管理，环境的保护，人口的调节，城市的建设、发展和规划，有害和有益动植物、微生物的控制和利用等，都包含着复杂系统的物质、能量和信息的流动，转换和传递关系．而且，对这些系统的预测、控制的策略，还涉及到经济学、社会学问题．直到 20 年前，人们还未能把这些知识综合起来理解和预测这样复杂系统的行为．这在过去对人类的生存影响还不大，主要因为我们生活在由生态网络所组成的生物圈中，受到自然生态环境的自我调节作用的保护．但由于对资源不合理的开发和利用、环境污染的日趋严重，人类正面临着破坏自己赖以生存的自然生态平衡及维

持这种平衡的自我调节作用. 经典的生态学研究方法，对解决这样一个复杂系统的研究，已显得无能为力. 于是用系统方法对复杂生态系统进行全局性的研究已成为迫在眉睫的任务了. 从 70 年代初开始，在联合国的赞助下，一个宏大的关于生态系统分析的国际生物学计划（IBP）开始了，经过十来年的努力，已展现出十分美好的前景.

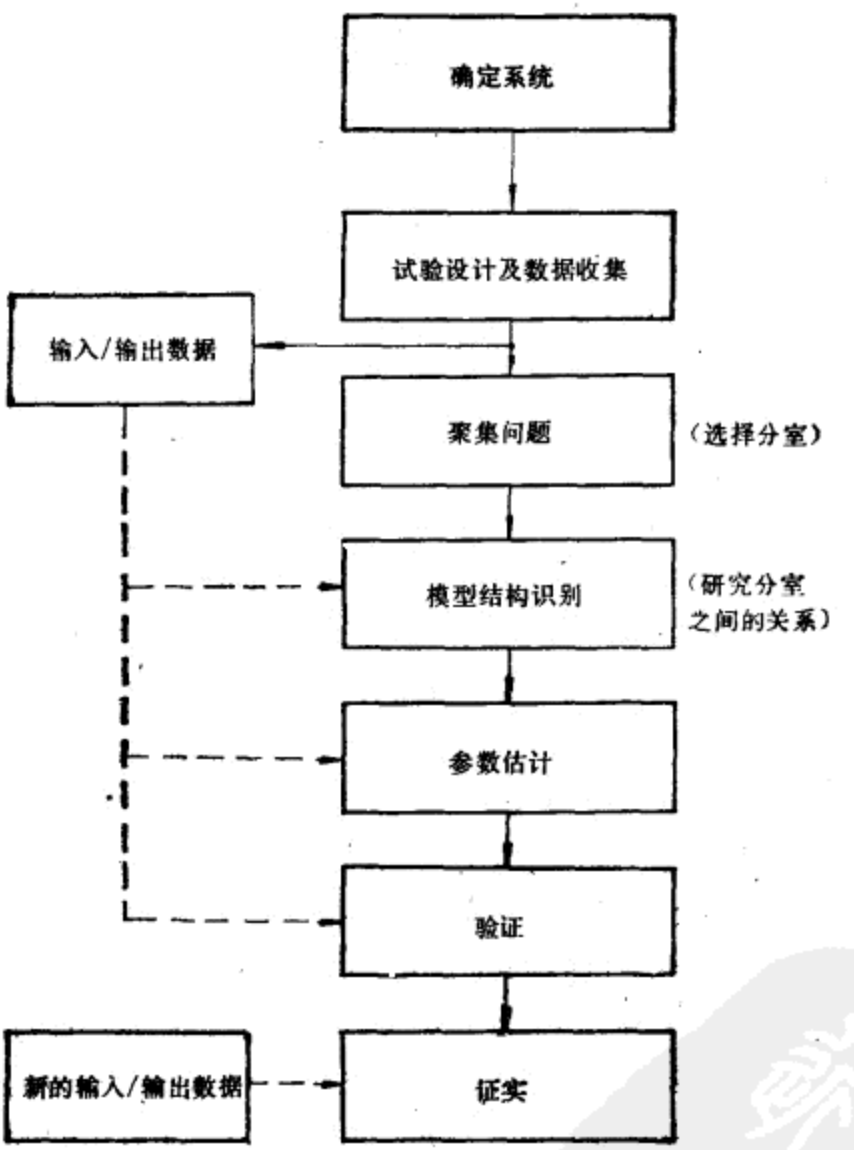


图 2.2　生态系统分析的步骤.

生态系统分析的主要步骤见图 2.2. 在开始分析生态系统之前，必须划分系统的边界和确定系统. 每一个研究者都有自己的目标，例如对同样的一块麦田，昆虫学家可能感兴趣的是麦田的害虫和天敌的种群动态关系，而病理学家可能考虑的是各种病原体，及其引起的作物病害、传病昆虫的分布和种群密度等. 因此研究者首先应明确要解决什么问题，然后按照系统-环境两分法[9]把所研究的对象抽象组成系统，把系统以外的其他一切称为系统的环境，并划定所要研究的生态系统在时间、空间上的界限和范围. 第二步是选择系统模型的分量(或分室)，确定状态变量. 这是很关键的一步，由于这种选择确定了实际系统和模型系统之间的关系，而这种关系将影响其后的模型分析及预测系统的行为. 我们称这样的问题为"聚集问题". Wiegert[10] 研究了一个水藻一蝇相互作用的热泉生态系统. 他用了五种不同的聚集方法，得出聚集度最小的模型，产生最可信的结果. Halfon 和 Reggiani[11] 则讨论了选择最优复杂性模型的标准，这标准既考虑了模型行为和实际系统行为的差异，又考虑了模型的生态现实性. 他们运用步骤法，逐次筛选出最优复杂性模型. 第三步则是研究各分室之间的关系，建立正确的模型结构，以及通过实验和观察资料估计模型的参数，这类问题叫做"系统的识别及参数估计问题". 正如 Hal Caswell 等人[12]指出的: 与力学和电学相比，生态学中建模的困难性在于没有像牛顿定律、欧姆定律那样一些公认的法则可循. 但是，A. G. Ivakhnenko[13] 提出的数据处理组合法，简称 GMDH (Group Methods of Data Handling)，为生态系统这样复杂系统的识别提供了有力的工具. 这种方法 ，只要向计算机提供选择准则和变量表，可由有限的观测数据，通过计算机得到唯一的最优复杂性的系统模型.

在建立了系统模型之后，就有可能对模型系统进行研究，这种研究常常能推测现实系统的相应特征。对生态系统来说，最有价值的研究是反馈和控制、稳定性和灵敏性分析。

生态系统的最优管理，是近十几年来科学家们感兴趣的课题之一。早在60年代，Watt[14]作为这方面的先驱者就指出"……在可更新的自然资源管理中，很多问题都是求极值的问题，我们希望从一个湖泊中得到最大的鱼产量，从林场中得到最大的木材产量，或者使害虫的成活率极小。"Watt在这篇文章里，首先提出了在害虫管理中，使用动态规划的可能性。

在生态系统管理中，常用的最优化方法一般有下列三种：① 线性规划和非线性规划；② 动态规划；③ 离散最小值原理。线性规划的优点是，能够处理一个变量数目很多的系统，但缺点是仅限于应用于线性系统。动态规划和最小值原理都能处理非线性系统，但是都局限于很有限的状态变量。例如一个仅只有三个状态变量的系统，对每一个状态分成一百个数量化等级，这时候我们应用动态规划就需要$(100)^3 = 10^6$存贮单元，这对于目前最大的计算机也是一个近乎极限的要求。

鉴于上述方法存在的问题，近来有些科学家提出最优化方法和模拟法混用。这种方法的概略思想是：先用最优化方法，排除大部分管理决策，然后再应用模拟法在余下的一部分管理决策中去寻优。

今天，生态学已成为生物学的前沿科学之一，它的研究内容越来越广泛，通过生态学问题的研究，不仅把生物学、地学、数学、化学、物理学、系统工程学等自然科学联结起来，而且把自然科学与社会科学（例如经济学）联系起来。因此，有些科

学家甚至认为，生态学已不再是生物学的科目了．今天，生态学研究的范围越来越扩大，它不仅研究动物、植物、微生物与环境之间的关系，而且研究整个人和生物圈，研究地球上的各种生态系统．生态学面临着如此宏伟的任务，应该说，没有系统生态学的产生和发展，是决不能胜任的．因此，西方有些学者把系统生态学的产生，誉为“生态学中的一次革命”．

参 考 文 献

[1] Patil, G. P. *et al.* Eds., "Statistical Ecology", Pennsylvania State University Press, 1970.

[2] 李典谟、丁岩钦，介绍几个昆虫分布型理论公式的计算，昆虫知识 9(5)，310—17(1965).

[3] Bliss, C. I., Fitting the negative binomial distribution to biological data. *Biometrics*, 9(3), 176—200(1953).

[4] Blackman, G. E., Statistical and ecological studies in the distribution of species in plant communities, *Ann. Bot.* N. S. 6, 351—70(1942).

[5] E. C. 皮洛著，卢泽愚译，《数学生态学引论》，科学出版社，1978.

[6] Fisher, R. A., A. S. Corbet, and C. B. Williams, The Relation between the number of species and the number of individuals in a random sample of an animal population, *J. Anim. Ecol.* 12, 42—58(1943).

[7] Preston, F. W., The commonness and rarity of species, *Ecology*, 29: 254—283(1948).

[8] Legendre, L and P. Legendre, "Numerical Ecology", Elsevier Scientific Publishing Company, 1983.

[9] 李典谟，R. L. Tummala, D. L. Haynes，论计算机化的病虫害管理系统的原理，生态学报，3(3)，252—261(1983).

[10] Wiegert, R. G., Simulation modeling of the algal-fly components of a thermal ecosystem: effects of spatial heterogeneity, time delays, and model condensation. In "Systems Analysis and Simulation in Ecology" (B. C. Pattern, Ed.), Vol. 3, 157—181, Academic Press, New York, 1975.

[11] Halfon, E. and Reggiani, M. G., Adequacy of ecosystem models, *Ecol. Modell.* 4, 41—50(1978).

[12] Caswell, H. *et al.*, An introduction to systems science for ecologists, In "Systems Analysis and Simulation in Ecology" (B. C. Pattern, ed.), Vol 2, Academic Press, New York, 1975.

[13] Ivakhnenko, A. G. *et al.*, Identification of the mathemetical model of

a complex system by the self-organization method, In "Theoretical Systems Ecology" (Efraim Halfon, ed.), Academic Press, New York, 1979.

[14] Watt, K. E. F., Dynamic programming, "look ahead programming" and the strategy for insect pest control, *Can. Entomol.* **95**, 525—536(1963).

第三章　关于神经网络的某些数学理论

汪　云　九
（中国科学院生物物理研究所）

神经系统的功能是接受动物体内、外环境中的信息，加以综合分析，调节控制机体各部分，对环境作出适当反应．脑是神经系统进化的产物，人的大脑是智能的物质基础．近年来，由于神经科学的发展，人们对于神经系统和脑的了解日益增多．随着实验资料的积累，为理论研究和定量模型的提出，提供了良好的条件．神经科学中一些杰出工作，往往伴以优美的数学模型，如，关于神经膜传导的 H-H 方程、侧抑制神经网络中的 Hartline 方程，都是由于坚实的实验工作和抽象的理论模型而获诺贝尔奖．

神经系统是一个有层次的、多单元的、动态信息处理系统，这是人类面临的最复杂的系统之一．对于这样一种系统的研究，不仅需要全新的实验技术，也需要全新的理论手段．其中包括数学模型和计算机模拟．因此，关于神经网络（包括脑）的理论模型，在科学刊物之中，日见增多．

神经网络的数学模型，既是研究和了解神经系统功能的必备的手段和工具，又是沟通生物原型和工程应用之间的桥梁．神经网络的数学模型，特别是脑的模型，对人工智能的发展和新一代计算机的设计，可能提供有用的参考和借鉴．

在神经网络（脑）的理论研究历史中，提出过许多模型，在有限的篇幅内不可能叙述全面．本文只用较少的篇幅介绍一

点经典理论，重点放在1980年前后的研究工作，最后提到一些近年来有兴趣的一些动向。

一、经典的神经网络理论

自从上世纪末西班牙解剖学家 Cajal 创立神经元学说以后，人们才知道复杂的神经系统是由数量众多、形状极小的基本单元联结而成的。本世纪初电子管放大器发明并应用于神经系统研究，对神经元的电性质有了深入了解。尽管各种动物的各个部位上的神经元大小不一、形态各异，但是在一些主要的性质上，却有惊人的类似处。1943 年 McCulloch 和 Pitts 根据当时已知的神经元的一些基本性质，最早提出“形式”神经元和神经网络的理论。文献简称为 M-P 模型。M-P 模型使用的数学工具是命题演算和布尔代数。

M-P 模型中的神经元是一个具有多个输入端的逻辑决策单元。神经元的活动服从“全或无”原则，也就是在某一时刻神经元或者处于兴奋状态，或处于抑制状态。只有当一定数量的兴奋性输入作用下，而且超过一定的阈值条件下，神经元才兴奋。这种形式的神经元可以用简单的图式加以刻划(图 3.1)。M-P 模型还规定形式神经元之间的联系有二类，一类是兴奋性联系，另一类是抑制性联系。抑制性突触的作用是“否决权”性质的，在数理逻辑中用“非”运算表达。突触接头上的信号延时是网络中唯一的时间延迟，因此可以把这一时间作为单位时间，把网络的活动过程在时间上离散化。M-P 模型研究

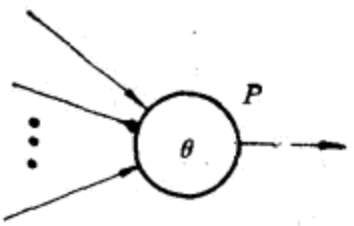


图 3.1 形式神经元。神经元名称用大写在圆圈旁边，圆内注上阈值大小。其他符号见正文。

的网络，在结构上是固定的，每个神经元的阈值也取常数．因此，整个网络可以用逻辑符号明确地描述出来．一定的输入刺激(事件)，可以用递推算法一步步地推导出来，事件在网络中的表达是明确无误的，网络的活动状态可以由网络的结构和输入事件确定下来．下面举几个简单例子来说明这一点．

如果用 A_i 表示输入神经元，P 表示次级神经元，箭头表示兴奋性突触，黑点表示抑制性突触，那末图 3.2 中四种联结

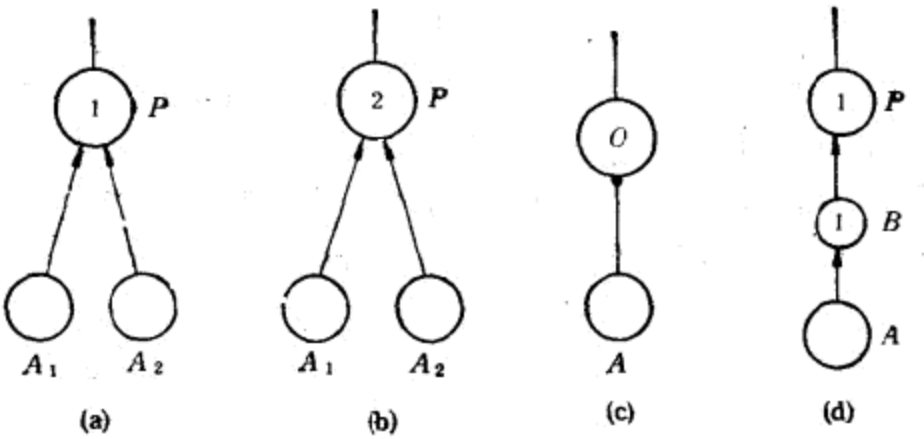


图 3.2　用形式神经元结构成的简单的逻辑网络．(a) 逻辑和；(b) 逻辑乘；(c) 逻辑非以及 (d) 延时二个时间单元．

方式分别代表逻辑和 $(P(t+1) \equiv A_1(t) \vee A_2(t))$；逻辑乘 $(P(t+1) \equiv A_1(t) \wedge A_2(t))$；逻辑非 $(P(t+1) \equiv \bar{A}(t))$ 和延迟二个单元时间 $(P(t+2) \equiv A(t))$．

结构稍复杂的形式神经元网络，可以表达较复杂的逻辑关系．如图 3.3(a) 的逻辑表达式为：$P(t+1) \equiv A_1(t) \vee A_2(t) \wedge [\bar{A}_3(t) \wedge \bar{A}_4(t)]$．而图 3.3(b) 的表达式为：$P(t+1) \equiv A_1(t) \wedge A_2(t) \wedge \bar{A}_3(t)$．用语言来描述图 3.3(a) 网络的情况是：$P$ 神经元在 $t+1$ 时刻兴奋这一事件等价于 t 时刻 A_3 和 A_4 之中没有一个兴奋以及 A_1 和 A_2 中任何一个兴奋事件．而图 3.3(b)的语言表达为：P 神经元在 $t+1$ 时刻兴奋事件

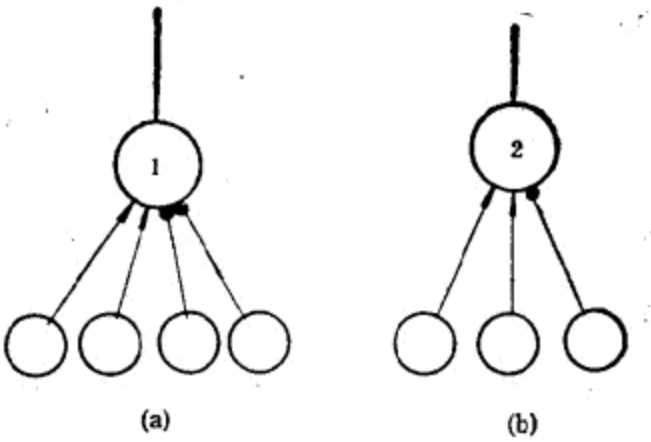


图 3.3　用形式神经元表达的稍为复杂些的逻辑运算．（a）和（b）的逻辑表达式见正文．

等价于 t 时刻 A_1 和 A_2 同时兴奋但 A_3 不能兴奋事件．

用形式神经元可以构造出各种各样的复杂的神经网络．Kleene（1951）在 M-P 模型基础上加以发展提高，得出结论："形式神经元网络可以实现任何有限事件"，从而推动和形成"有限自动机"理论．所谓有限自动机是研究具有有限状态的机器的行为表现，不论它的物理背景是有生命的神经网络，还是无生命的电子计算机．它是一种抽象的数学理论，又有实际的物理背景．M-P 模型原本想了解神经网络（脑）的活动状态，而在这基础上发展起来的自动机理论成为控制论的重要分枝，与图灵机、可算性理论等有密切关系．

对 M-P 形式神经元略加修改，就变成现在常用的神经元数学模型（图 3.4）．在这类模型中假设在 t 时刻神经元处于状态 $u(t)$，此时的输入有 n 个，用向量 $X(x_1, x_2 \cdots x_n)$ 表示，每个输入分量通过突触联系权重 a_i 作用于该神经元，神经元有一固定的阈值 S，神经元对各输入进行加权总和，如果总和值超过阈值，通过一输出函数 $f[\ ]$ 给出一个输出值 y．把上述神经元的运算性质表达为数学公式，即：

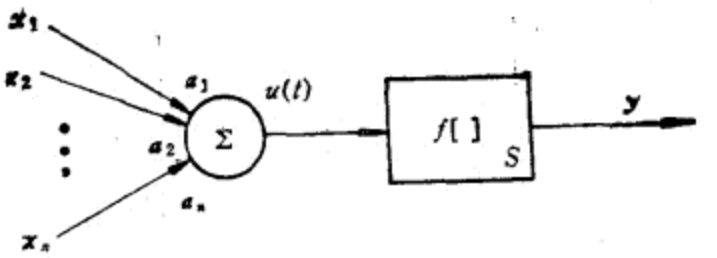


图 3.4　常用的神经元模型．图中符号见正文．

$$y = f\left[\sum_{i=1}^{n} a_i x_i - S\right] \tag{3-1}$$

其中 $f[\quad]$ 是一单调递增非负的函数，在简化条件下，可用单位阶跃函数表示：

$$f[u] = 1[u] = \begin{cases} 1 & \text{当 } u > 0 \\ 0 & \text{当 } u \leqslant 0 \end{cases} \tag{3-2}$$

用 (3-1)式和(3-2) 式表达的神经元模型反映了真实神经元的空间总和性质、阈值性以及逻辑决策性．(3-1)式表达的神经元模型是 1960 年前后神经网络理论研究的基本单元．Rosenblatt 的感知机是当时神经网络理论的代表，这种能学习的多层次的神经网络所使用的神经元模型，就是以它为基本类型的。

二、神经网络中的回响现象

在神经网络中进行着各种各样的兴奋波，其中有一类兴奋波周期性的持续地出现，叫做回响 (reverberation) 波．这种兴奋波在生理意义上和数学理论上都有重要价值，所以引起人们的兴趣．据信回响波与脑电中的 α 节律、神经系统的学习和记忆、心肌组织中兴奋性的传导等等生理现象有密切联系．回响波的产生和维持与网络的非线性特性有关，因此引起理论工作者的兴趣。

产生回响波的关键是网络中的元件应当具备可兴奋性、传导性以及不应期. 所谓不应期就是这个元件在兴奋态以后处于休止的状态，在这段时间内即使受到超过阈值的刺激，也不会发生兴奋. 因此，刻划回响现象的数学模型不是唯一的. 在此我们介绍 Caianiello 的神经方程（在文献中简记为 N-E).

Caianiello (1961) 的神经方程是在 (3-1) 式基础上引入时间变量，神经元的运算特性也扩展到能进行时间总和，但是时间变量取离散值. 因此，网络中第 i 个神经元的状态 $u_i(t)$ 可用下式表达:

$$u_i(t) = 1\left[\sum_{j=1}^{n}\sum_{r=0}^{H} a_{ij}^{(r)}u_j(t-r) + S_i(t) - \theta_i(t)\right]$$
$$(i = 1, 2, \cdots, n) \qquad (3\text{-}3)$$

其中 1[ ] 就是单位阶跃系数，$S_i(t)$ 是 t 时刻第 i 个神经元受到的外界刺激，$\theta_i(t)$ 是 t 时刻第 i 个神经元的阈值. $a_{ij}^{(r)}$ 代表网络中神经元之间的相互作用，即，r 时刻前第 j 个神经元对第 i 神经元的作用系数. H 是一正整数，代表最久远的影响. $a_{ii}^{(r)}$ 代表自作用系数，Caianiello 定义下述函数来反映神经元的不应期:

$$a_{ii}^{(r)} = \begin{cases} -L & \text{当 } 0 \leqslant r \leqslant R_1 \\ -f(r) & \text{当 } R_1 \leqslant r \leqslant R_1 + R_2 \\ 0 & \text{当 } R_1 + R_2 \leqslant r \end{cases} \qquad (3\text{-}4)$$

其中 L 是相当大的正数，R_1 代表绝对不应期长短，R_2 代表相对不应期长短，当 $r = R_1$ 时，$f(R_1) = L$，$r = R_1 + R_2$ 时 $f(R_1 + R_2) = 0$.

研究神经网络的行为，需要解方程组(3-3)，因为输出函数 1[ ] 是单位阶跃函数，是一种典型的非线性函数，难以求出解析解. 在实际情况下是用迭代法求数值解，用这种办法

可以求出一定结构条件下神经网络对于某一刺激的反应状况。利用电子计算机可以容易地计算出神经网络的活动状态。图 3.5 是本实验室在微型计算机上模拟的回响现象。这是一个极简单的 11 × 11 网络，可以看出经过 2 个单位时间后，网络又回到原始状态，如此周而复始，永不止息。如果网络中单元较多，神经元之间联系又十分复杂，回响波可呈现出十分复杂的图案。

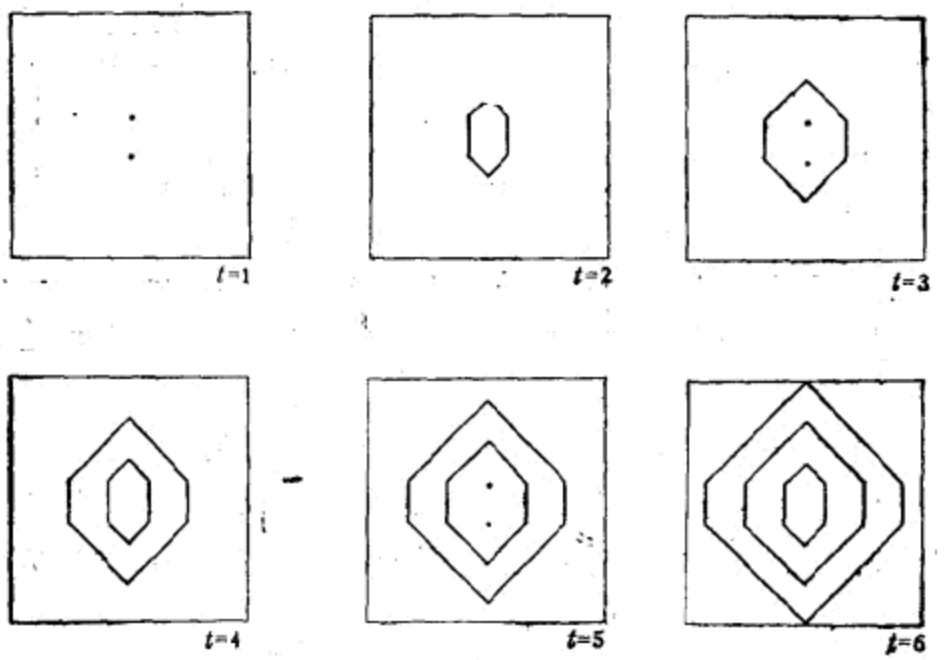


图 3.5　11×11网络中的回响波．开始时在网络中央出现二个兴奋点，然后以六角形波向四周扩散，在 $t=3$ 时刻，网络中央又涌现出二个兴奋点，像 $t=1$ 的情况一样，如此不断发展，可以持续到无穷．

如果把某时刻的兴奋神经元数目作为一个观察指标，用这个量来刻划神经网络的总体特性，那是一个在时间过程中变化的量。Farley（1960）在电子计算机上模拟了 36 × 36 神经网络的活动状况。图 3.6(a)是松散的随机网络的变化过程，与图 3.6(b) 比较，可以看出神经网络的模拟结果，与脑电波的 α 节律十分类似。Annois 从 1969 年到 1980 年期间在大

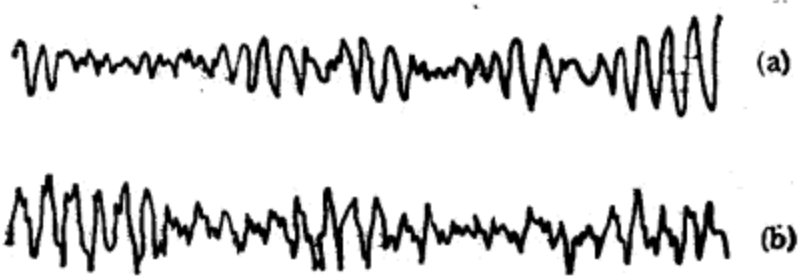


图 3.6 (a) 36 × 36 个神经元网络中兴奋性神经元个数随时间变化的过程，这是一种松散的随机网络，由 Farley 在计算机上模拟；(b)人脑电波中的 α 节律.

型计算机上进行了更细致的研究。 Annios 也同样把整个网络中兴奋性神经元数目作为指标，考察这个量变化过程中周期性与网络结构之间的关系、神经网络的活动模式、抑制性突触对网络活动状态的影响，并讨论了回响现象与一些生理过程(如 α 节律)以及病理过程(如帕金森症)之间的关系.

神经网络的回响现象的纯理论研究，也取得了一些结果. 特别是容易入手的齐次网络，成果较多. 但是，即便是齐次网络，问题也没有完全解决. 其主要原因是神经元固有的非线性性质造成的. Caianiello 及其同事用代数方法对 N-E 模型研究了回响现象. 认为在正规系统中，如果联系矩阵的秩为 1，则可能存在二种回响，一种回响波的周期为 1，另一种周期为 2. Accardi (1971) 证明，由 N 个神经元组成的网络，如果联系矩阵 $A=(a_{ij})$ 的秩为 K，在经历一段瞬态过程后，网络可以取得的状态数 R 为:

$$R \leqslant 2^N + 2 - 2^{N-K+1}$$

当 $K=1$ 时，这一结果正巧就是 Caianiello 的工作结果. 日本学者 T. Kurokawa (黑川)用集合论的方法在 n 维空间中对回响进行一般性研究以后，找出了一维齐次连续介质中回响产生的必要充分条件.

三、神经网络中的竞争和协作

在神经网络的决策功能研究中，较早运用协作运算的模型是由 Kilmer、McCulloch 和 Blum (1969) 提出的 S-RETIC 模型．这一模型的直接模拟对象是动物网状结构的功能．网状结构是动物一些基本行为（如睡眠、觉醒、战斗、逃跑、进食等等)的控制中枢，在一定的时刻内，动物只执行其中一个行为方式，因此，网状结构的功能好像一个转向开关，可以使机体的行为从一种样式转向另一种，每一时刻只指在某一种样式上．

在一定的视觉刺激之下，青蛙会反射性地作出捕食反应．当青蛙的视野中出现二个苍蝇样目标时，行为实验表明，它会采取下列三种行为之一：扑向其中较强的刺激物；对两个刺激物都没有反应；扑向两个刺激物的中间位置．根据这些实验结果，Didday (1976) 提出了一个青蛙视顶盖的神经网络模型，在这个模型中，神经元之间存在竞争性相互作用，结果可以把最强的刺激检察出来，而把其他刺激，包括无关噪声全部抑制掉．

在研究人的立体视觉的心理物理实验中，已提出各种理论模型．Dev (1975) 的模型中，明显地采用了神经元之间相互竞争和协作的原理．

在上述这些具有一定生理背景的模型之上，美国麻省大学的 Arbib 和日本东京大学的甘利俊一提出了竞争和协作神经网络的一般模型．上面提到的一些模型都是它的特例．1982 年春在日本京都专门召开一次“神经网络中的竞争和协作”学术会议，会上宣读和讨论了二十多篇论文．会议的主要参加者是日、美两国的科学家，也有一些其他国家的代表出

席。

下面介绍竞争和协作神经网络的一般模型的各种形式。先从网络中使用的神经元模型开始。

Arbib 和甘利使用的神经元模型，比上节介绍的模型(3-3)式和图3.4更进一步。主要改进表现在状态变量 $u(t)$ 在时间过程中可以连续变化，由于神经细胞在受刺激以后的适应现象，所以状态变量可以用下列一阶微分方程描述它的动态过程：

$$\tau\dot{u}(t) = -u(t) + \sum_i a_i x_i - h \tag{3-5}$$

其中 τ 是时间常数，x_i 是输入，a_i 是权重系数。h 是阈值。神经元的输出反应通过输出函数 $f[\ \ ]$ 来表达：

$$y = f[u] \tag{3-6}$$

关于 $f[\ \ ]$ 的规定按(3-2)式确定。

最简单的竞争和协作网络是由 n 个兴奋性神经元和一个抑制性神经元构成(图 3.7)。用神经元模型(3-5)和(3-6)，可

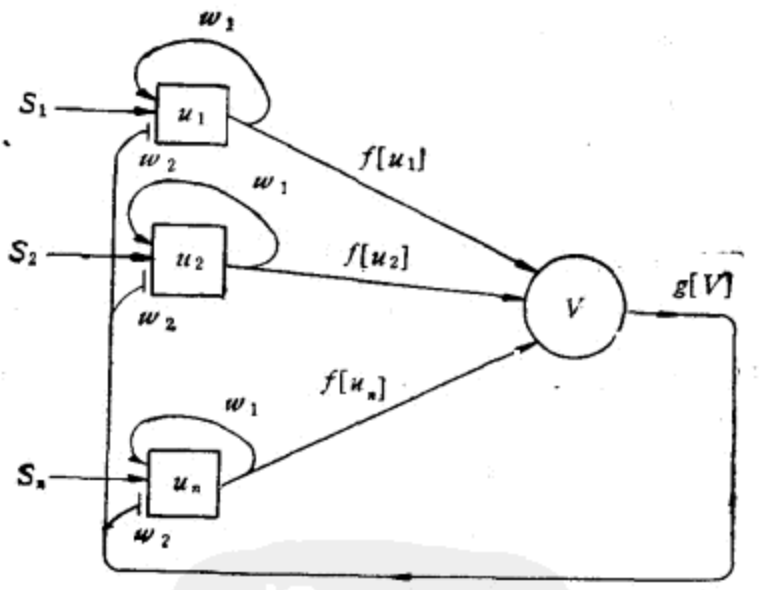


图 3.7　离散型竞争和协作网络。$u_1, u_2, \cdots, u_n$ 是 n 个兴奋性神经元，v 是抑制性神经元。其他符号见正文。

以把图 3.7 的网络结构写出：

$$\begin{cases} \dfrac{du_i(t)}{dt} = -u_i(t) + w_1 f[u_i] - w_2 g[v] - h_i + S_i \\ \qquad\qquad (i = 1, 2, 3\cdots n) \\ \tau \dfrac{dv(t)}{dt} = -v(t) + \sum\limits_{i=1}^{n} f[u_i] - h \end{cases} \tag{3-7}$$

其中各参数的含义如下：w_1 是自反馈兴奋性系数，w_2 是抑制性神经元对兴奋性神经元的作用系数．S_i 是外界刺激，h 和 h_i 分别为抑制性神经元和兴奋性神经元的阈值．$f[\ \ ]$和 $g[\ \ ]$ 是输出函数．

在对方程组(3-7)中的参数作了适当选择以后，从这一模型中可得到如下一些结果：① 在网络达到平衡以后，至多只能有一个神经细胞兴奋；②平衡态时兴奋的神经元对应着最大的输入刺激；③网络呈现磁滞效应，也就是刺激值的大小对于神经元稳态值的改变，类似于磁滞迴线所描绘的情况．

把上述初级模型中的兴奋性神经元设想为连续排列的一维分布，下标 i 用 x 变量代替，抑制性神经元仍是单个，保持原样，兴奋性自反馈系数也变成一个分布函数 $w_1(x)$，设 $w_1(x)$ 是一对称函数：

$$w_1(x) = w_1(-x)$$

它的值随 x 增加而急剧减小，作用距离定为 δ．把初级模型中的求和换成积分，就得到一维连续神经场的竞争模型：

$$\begin{cases} \dfrac{\partial u(x,t)}{\partial t} = -u(x,t) + \displaystyle\int_{-\infty}^{\infty} w_1(x-\xi) f[u(\xi,t)]d\xi \\ \qquad\qquad - w_2 g[v(t)] - h_1 + \delta(x,t) \\ \tau \dfrac{\partial v(t)}{\partial t} = -v(t) + \displaystyle\int_{-\infty}^{\infty} f[u(\xi,t)]d\xi - h \end{cases} \tag{3-8}$$

从方程组(3-8)可以得到一些很有趣的动态反应特性．下

面略举二例加以说明.

如果给神经场一个连续分布的刺激 $S(x)$，由于兴奋性联系的作用，兴奋区会迅速扩布（图 3.8），而后抑制性神经元起

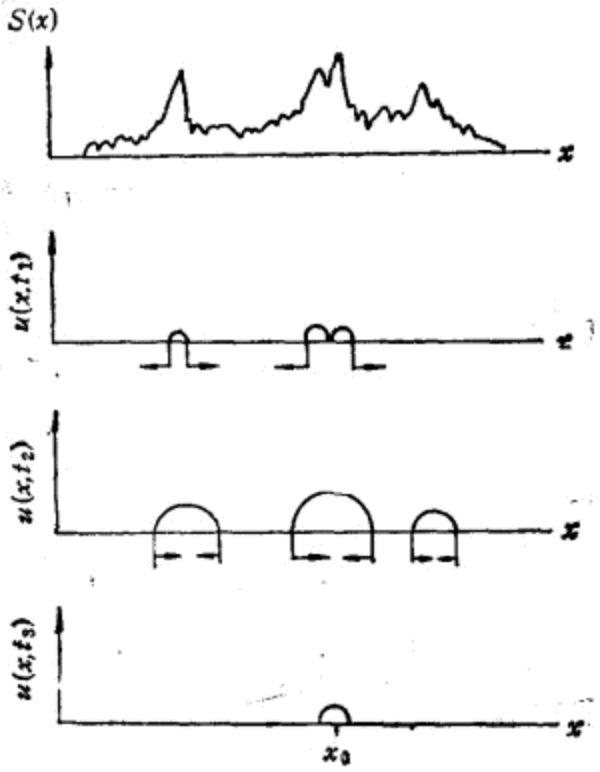


图 3.8　竞争模型对于多峰刺激（$S(x)$）的动态反应过程. t_i 时刻 x 上的反应用 $u(x, t_i)$ 表示. 网络最终只有 x_0 处有一反应值，x_0 对应于刺激分布 $S(x)$ 取最大值.

作用，兴奋区又逐渐缩小，经过竞争，接受最大刺激区的神经元最终获胜，可以维持兴奋不变. 用这一结果来说明网状结构的功能，是可以接受的. 如果两个强度相近的刺激同时出现，距离又适当，网络的动态反应会出现图 3.9 那样情况. 开始两个刺激部位的神经元都兴奋，然后扩展，两个兴奋区融为一体，最后兴奋区缩小，并维持在两个刺激部位的中间. 这就相当于青蛙扑食反应中的第三种行为方式.

如果把(3-8)式中的兴奋性神经场从一维推广到二维，抑

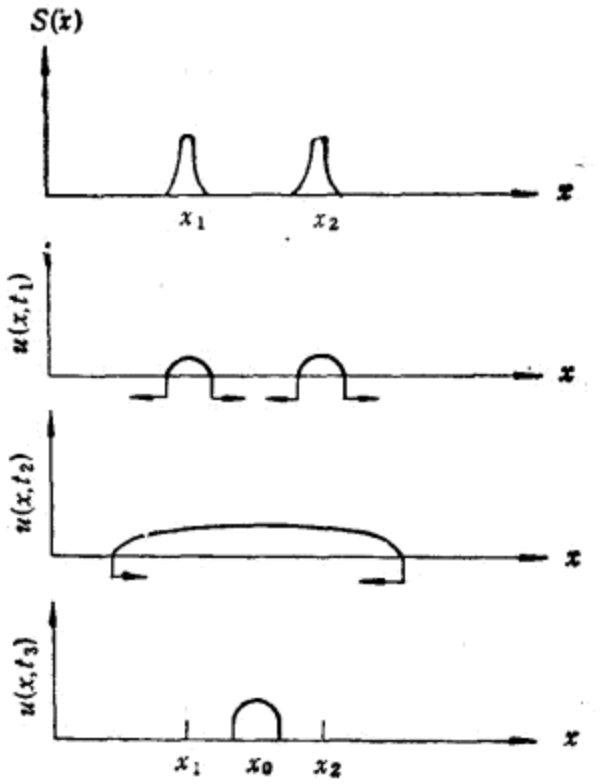


图 3.9　在 x_1 和 x_2 处有二个强度相等的刺激，竞争网络对这二个刺激的反应过程 $u(x, t_i)$，$(i = 1, 2, 3)$。最终在二个刺激部位的中间 x_0 处有一反应出现。

制性神经元从一个推广到一维分布，就可以得到竞争和协作网络的全模型。把全模型略加简化，即兴奋性神经元的二维连续分布，割裂成许多平行的条形，抑制性神经场不变，就得到一种所谓"分层"模型。甘利俊一用这个模型刻划视觉系统中视差细胞之间的竞争和融合作用，从而很好地解释了视差产生立体视觉的过程。

四、感觉系统中的典型网络

感觉系统是神经系统中直接与内外环境联系的部分，是专门接受信息，处理和加工信息的部位。由于多数感官暴露在

体表，研究比较方便，所以取得较多的研究成果。在各种感官之中，视觉系统研究得最为透彻。因为视觉系统是感官之中最为重要，而且各类感官在信息加工的原理上有共同之处，所以我们在本节中选取二类网络加以介绍。

一类是侧抑制神经网络，美国洛克菲勒大学的 Hartline 因在这类网络的研究中取得成功而获诺贝尔医学和生理学(1968 年)奖。Hartline 的工作是在一种节肢动物的复眼上进行的，这种动物叫鲎。它的复眼由大约一千个小眼组成，个体较大，可以比较容易地引导出单个小眼在光刺激下的电信号。各小眼之间并非是孤立的，在组织学研究中发现，神经纤维之间有侧向的联系存在，这种侧向纤维传送的是抑制性信号。经过大量的电生理研究，发现这种侧抑制网络在一定范围内有良好的线性关系：

$$r_p = e_p - \sum_{j=1}^{n} K_{pj}(r_j - r_{pj}^0) \qquad (3\text{-}9)$$

$$p = 1, 2, \cdots, n,\ j = 1, 2, \cdots, n,\ p \neq j$$

其中 r_p 代表有侧抑制相互作用存在情况下，第 p 个小眼的输出，e_p 是不存在相互抑制作用时 p 小眼的输出，K_{pj} 是第 j 个小眼对 p 小眼的抑制系数，r_{pj}^0 是 j 小眼对 p 的抑制阈值。因为抑制作用只有当 r_j 的值超过 r_{pj}^0 才能产生，这一生理学条件限制了(3-9)式中等式右侧中的括号不能随便去掉，因此，(3-9)方程组不是一个简单的线性方程组。$p \neq j$ 意味着神经元没有自抑制现象。

如果把 e_p 看作网络的输入，r_p 看作输出，K_{pj} 前的符号是负的，所以称之为侧抑制网络，因为这个方程是由 Hartline 由实验研究得出的，所以(3-9)式也称 Hartline 侧抑制方程。为了与上几节采用的符号系统一致，避免(3-9)式中的括号看作一般性符号，用输出函数 $f[\ \ ]$ 代入(3-9)中，得到：

$$r_p = e_p - \sum_{j=1}^{n} K_{pj} f[r_j - r_{pj}^0] \quad p = 1, 2, \cdots, n. \quad (3\text{-}10)$$

其中 $f[\ ]$ 定义为：

$$f[u] = \begin{cases} u & \text{当} \quad u > 0 \\ 0 & \text{当} \quad u \leqslant 0 \end{cases} \quad (3\text{-}11)$$

在一定输入模式之下，研究侧抑制网络的输出，也就是求解(3-10)方程组问题，由于非线性函数 $f[\ ]$ 的存在，在数学上增加了复杂性．常用的办法是用迭代法，逐步逼近稳态解．这在电子计算机上进行是比较方便的．

侧抑制现象在感觉系统中是普遍存在的，最早在视觉系统中发现，并得到详尽研究．现在知道在听觉、触觉系统中也都存在．据研究，在中枢神经系统中也起作用．一百多年前奥地利物理学家马赫最早发现，用人眼观察光亮强度有变化的图形边缘时，出现明显的亮带和暗带，但用物理仪器测量的话，并不存在这种带状区（图 3.10）．在我们观察电视播映前的电视测试卡时，也能看到这种现象．在设计许多心理物理实验以后，马赫认为这种现象起因于我们的视觉系统．Hartline 用电生理方法也直接记录到动物视觉系统中的马赫带（图 3.11）．用阶跃函数作为输入，从(3-9)式也可直接计算出马赫带现象．

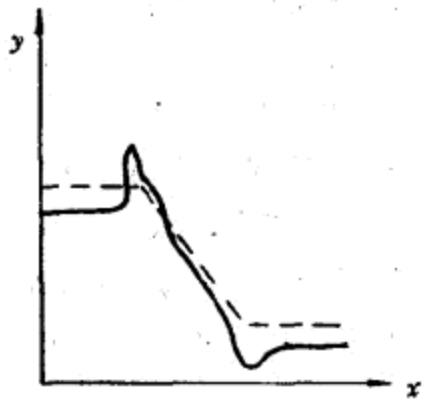


图 3.10　照度的客观分布（虚线）与主观感觉（实线）．x 轴代表视角，y 轴代表亮度（主观的和客观的），单位任定．主观感觉中出现最大值和最小值，叫做马赫带．

马赫带现象是一种心理现象，后来用电生理方法找出它的神经机制，并上升到数学模型，这在科学研究中是一个良好的范例．

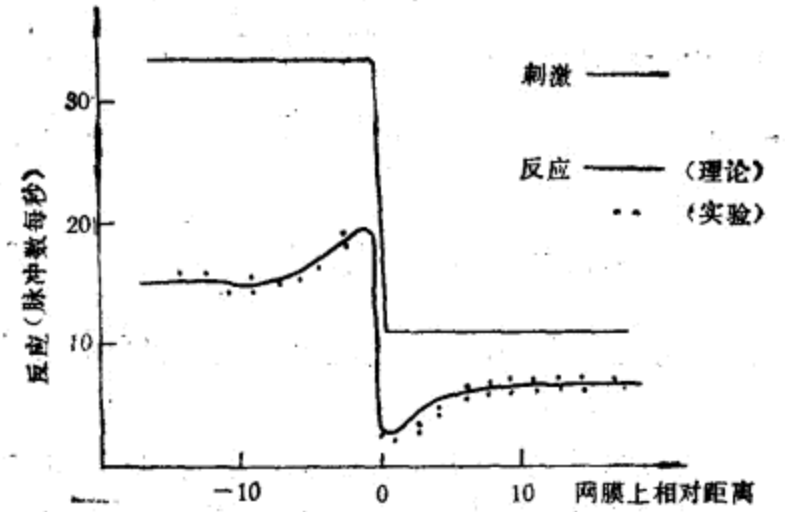


图 3.11　鲎眼视神经纤维对于阶跃式照明的反应(黑点表示),以及根据公式计算的结果(粗实线).

Hartline 方程只是侧抑制网络的一种数学模型，也是一种成功的模型. 但是，关于侧抑制现象先后提出过许多模型

表 3.1　关于感官中侧抑制现象的各种数学模型

作者(年代)	数学模型	原型		
		感觉	器官	实验对象
Huggins 和 Licklider (1951)	$r_p = \sum_i K_{pi} I_i$	听觉	耳蜗	
Békésy (1960)	$r_p = \sum_i K_{pi} I_i$	听觉 触觉 视觉		人
Mach (1865)	$r_p = I_p \dfrac{KI_p}{\sum_i K_{ri} I_i}$	视觉		人
Fry (1948)	$r_p = \log \dfrac{I_p}{1 + \sum_i K_{pi} I_i}$	视觉	网膜	
Hartline 和 Ratliff (1954)	$r_p = e_p - \sum_i K_{pi}(r_i - r_{pi}^0)$	视觉	复眼	鲎
Taylor (1965)	$r_p = e_p + \sum_i K_{pi} r_i$	视觉	网膜	脊椎动物

(表 3.1),各有其侧重点和相应的生理背景. 侧抑制网络在图像系统中有实用价值,但是严格按(3-9)式来处理图像又十分困难,因此,在工程上采用二次微分法近似实现侧抑制作用,起到图像中轮廓增强的作用. 这个过程可简单描述如下:

$$S_2(t) = S_1(t) - \frac{d^2}{dt^2} S_1(t) \qquad (3\text{-}12)$$

其中 $S_1(t)$ 是输入讯号,$S_2(t)$ 是处理后的讯号,失真得到一定补偿,轮廓得到一定增强.

围绕 (3-9) 式也有一些理论工作在进行. 例如研究抑制系数 k_{pi} 的取值问题,它对(3-9)式的解的存在性、唯一性和稳定性等的关系.

高等动物的视觉系统是一类多层次的复杂系统,就拿猫、猴等哺乳动物的视网膜来说,大致分成三大层总计 10^6—10^7 个神经元构成. 人的视网膜神经细胞大约有 1 亿个. 如此众多的神经元之间的联系也是十分复杂的,但并不是杂乱无章的. Hubel 和 Wiesel 在猫和猴的视觉皮层发现,神经元形成非常有规律的组织和功能(于 1981 年获诺贝尔医学生理学奖).

用微电极技术在电生理实验中可以记录单个神经元的电活动,较高层次上的神经元可以接受一定区域上的感受细胞的输出,在电生理学中把这个区域称之为这个神经元的感受野.感受野是视觉系统中的基本功能单元.实验表明,脊椎动物的视网膜感受野有三类,一类是 on-中心感受野;二类是 off-中心感受野;三类是 on-off 感受野. 一、二类感受野内还分成三个区,各区之间相互抑制,中心区兴奋性最高.

根据电生理资料和组织学研究,我们提出一种三层结构的感受野模型 (图 3.12),第一层是感受细胞层 R_j,第二层是中间联系层 I_i,第三层是感受野输出 G. 设第一、二层之间

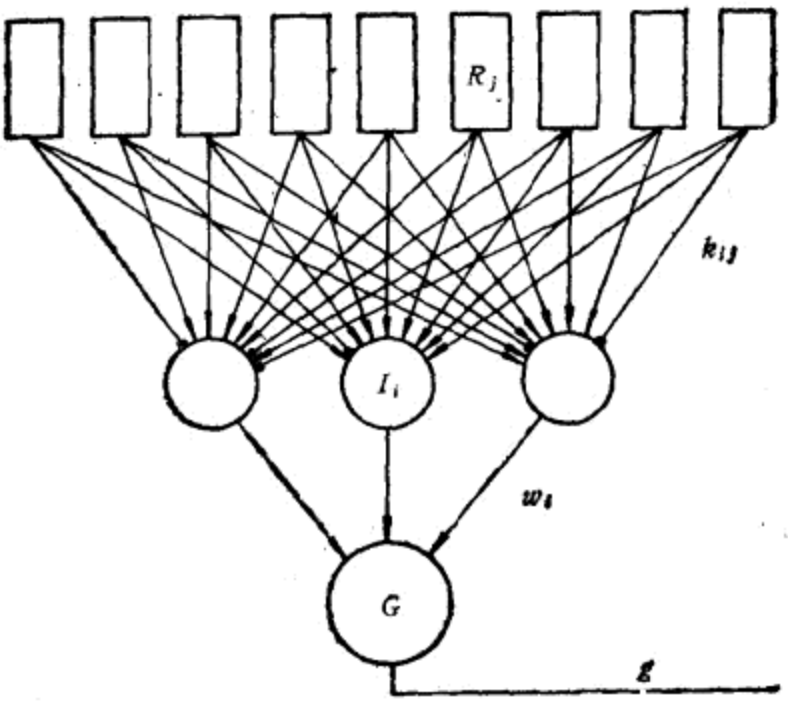


图 3.12　脊椎动物视网膜感受野数学模型的方框图．图中符号见正文．

的联系方式可用矩阵 $K=(k_{ij})$ 来刻划，k_{ij} 可取 $+1$，-1 或 0 三个值之一，$+1$ 代表兴奋性联系，-1 代表抑制性联系，0 代表没有联系．第二层细胞与 G 之间联系可用向量 $W=(w_1, w_2, \cdots, w_m)$ 表示．假设第二层细胞的阈值为 α，G 的阈值为 β．那么，在输入刺激 $A=(a_1, a_2, \cdots, a_n)$ 作用之下，G 的反应可以由下列算出：

$$g=[W\cdot[K\cdot A]_\alpha]_\beta \tag{3-13}$$

上式中 α 及 β 表示对向量或矩阵取阈值，对向量(或矩阵)取阈值定义为对每一个分量取阈值．(3-13)式也可写为下列形式：

$$g=\left[\sum_{i=1}^{m} w_i\left[\sum_{j=1}^{n} k_{ij}\cdot a_j\right]_\alpha\right]_\beta \tag{3-14}$$

或沿用(3-11)的函数写为：

$$g = f\left[\sum_{i=1}^{m} w_i f\left[\sum_{j=1}^{n} k_{ij} a - \alpha\right] - \beta\right] \qquad (3\text{-}15)$$

感受野的矩阵模型(3-13)可以很好地描述感受野的电生理性质. 当 $K = (k_{ij})$ 矩阵取不同值时，可以结构出三类感受野. (3-13)矩阵模型也能反映出感受野的其他性质，如每区之间的相互抑制、兴奋性的分布等等.

感知运动物体是视觉系统的一个重要功能，电生理上发现on-off 感受野对运动方向敏感，这类感受野有它自己"偏爱的"的运动方向，对反方向的运动则反应很小. 在我们的矩阵模型中，如果矩阵K中元素的分布是不对称的，并引入一个抑制性的时间延迟，则可模拟运动方向检察感受野 (图 3.13b).

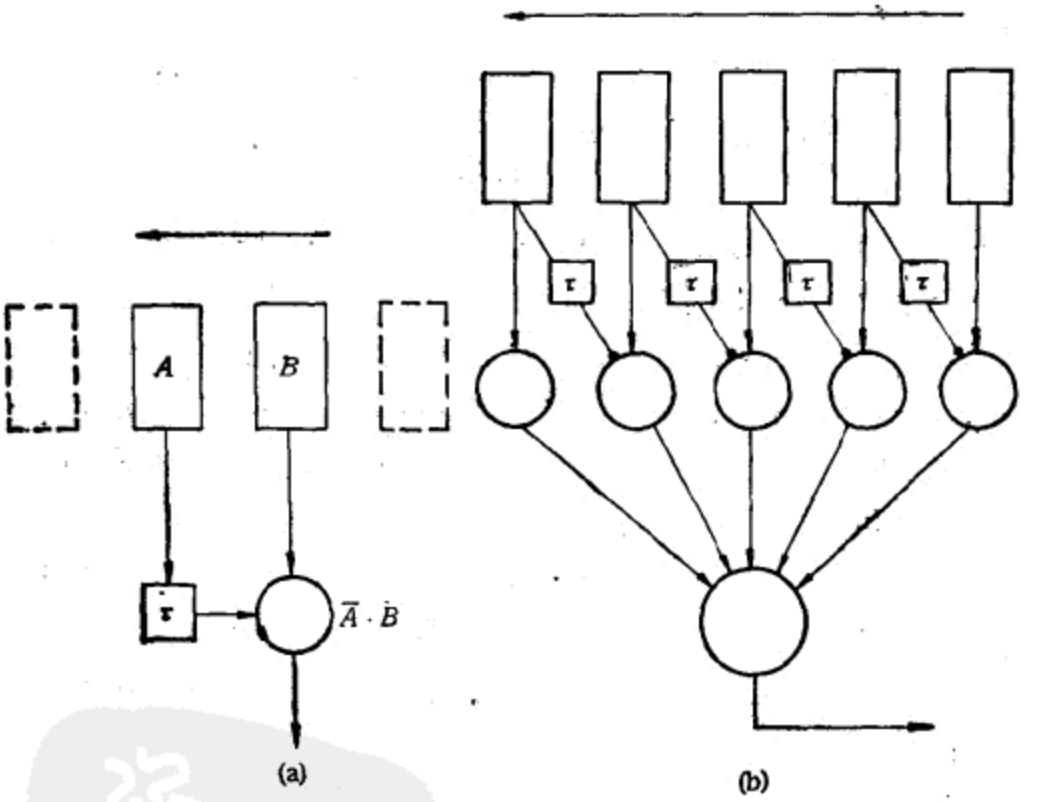


图 3.13 运动方向检察感受野模型. 箭头指出"偏爱"方向. (a) Barlow 和 Levick 模型; (b) 我们的模型. τ 为时间延迟. $\bar{A} \cdot B$ 逻辑运算，表非A与B相乘.

这个模型与 Barlow（图 3.13a）同期提出，从图中可以看出，基本思想是雷同的.

矩阵模型是离散的模型，从(3-14)式可以容易地发展为连续模型:

$$g = \left[\iint_{-\infty}^{\infty} W(x, y)dxdy \quad \left[\iint_{-\infty}^{\infty} K(x, y, \lambda, \theta)a(\lambda, \theta)d\lambda d\theta\right]_{\alpha}\right]_{\beta}^{\gamma} \tag{3-16}$$

从数学处理的方便性考虑，把连续模型(3-16)线性化，则变成现在文献中常用的感受野的线性模型:

$$g = \iiint K(x, y, t)I(x, y, t)dxdydt \tag{3-17}$$

其中 $I(x, y, t)$ 是输入函数，即 t 时刻 (x, y) 坐标上的光亮强度，$K(x, y, t)$ 是系统的权函数，代表神经网络中神经元之间的相互联系作用，相当于感受野离散模型中的联系矩阵 $K = (k_{ij})$.

迄今为止，我们还没有对权函数 $K(x, y, t)$（或联系矩阵 K）取何种形式作出限制. 由于这一函数的生理意义，所以它本质上应当由视觉系统中神经元之间的联系方式来决定的. 由于神经元个体很小，数量又大，结构上的随机以及个体差异，无法精确地直接地测得. 电生理实验只能提供一些线索. 根据这些不充分的线索，现在文献中提出许多种模型.

根据我们近年来的研究，认为广义 Gabor 函数是一个良好的模型，在许多方面优于目前文献中沿用的模型. Gabor 函数最初在通讯理论中作为基元函数使用，我们在时间和空间变量上加以推广，并赋以各种参量以生理意义，称为广义 Gabor 函数，简记为 EG.

广义 Gabor 函数在各向同性系统中，用极坐标表示为:

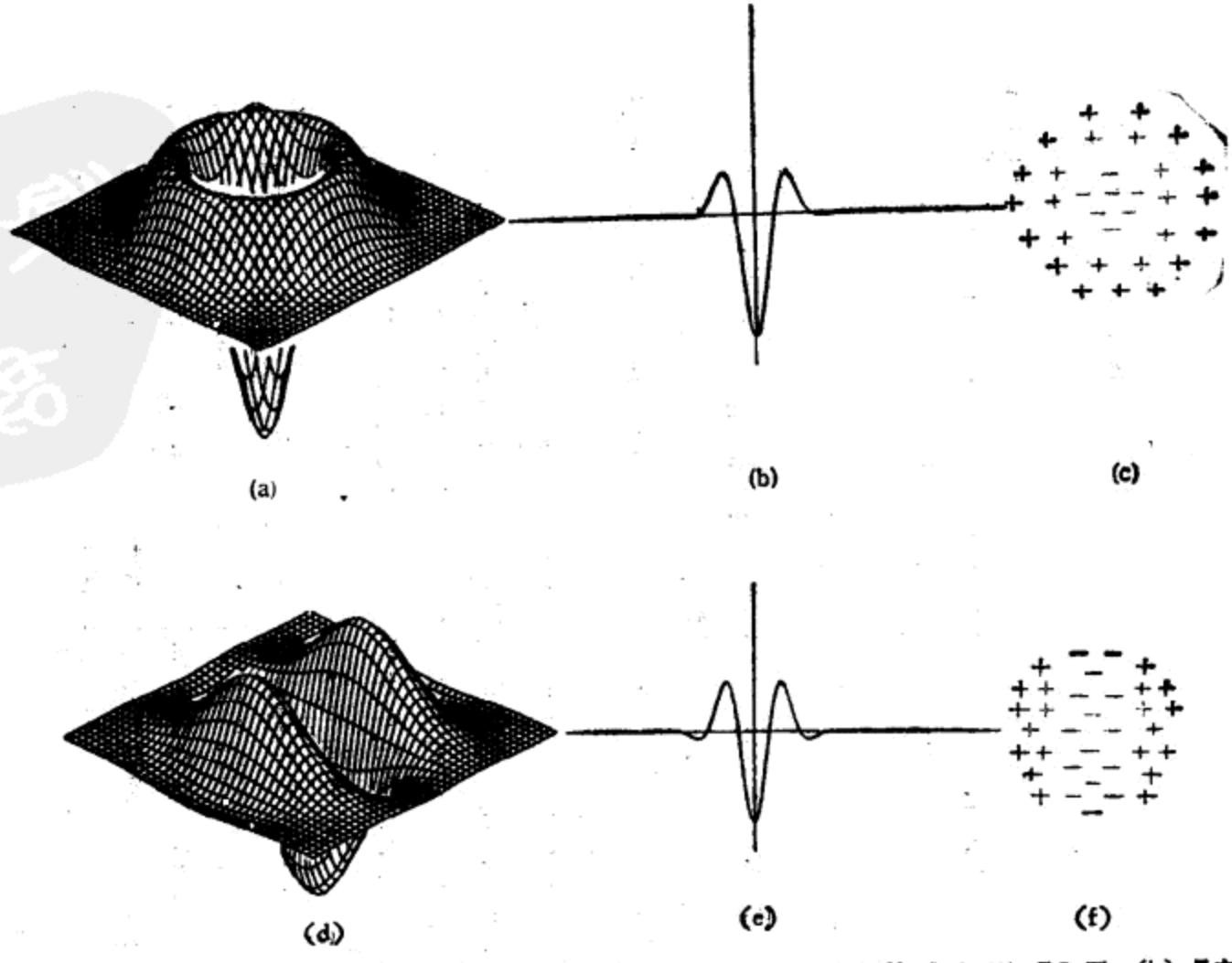


图 3.14　各向同性系统中的 Gabor 函数，对应于对称性感受野，(a) 是 off 感受野的 *EG* 图；(b) 是它的剖面线；(c) 是它的“地图”. 各向异性系统中的 Gabor 函数对应于非对称性感受野，(d) 是暗条感受野的 *EG* 图；(e) 是剖面线；(f) 是相应的感受野“地图”.

$$K_1(r, t) = EG_1(r, t) = W\cos[2\pi(f_r r + f_t t) + \theta] \times \exp\left[-\frac{r^2}{\sigma_r^2} - \frac{(t-\tau)^2}{\sigma_t^2}\right] \tag{3-18}$$

其中W为振幅，f_r为空间频率，f_t为时间频率，θ为初始位相，τ为时间延迟，σ_r^2和σ_t^2分别为时空方差.

在各向异性系统中，用直角坐标表示为：

$$K_2(x, y, t) = EG_2 = W\cos[2\pi(f_x x + f_t t) + \theta_x] \times \cos[2\pi(f_y y + f_t t) + \theta_y]\exp\left[-\frac{x^2}{\sigma_x^2} - \frac{y^2}{\sigma_y^2} - \frac{(t-\tau)^2}{\sigma_t^2}\right] \tag{3-19}$$

式中各参数含义同(3-18)式. 在各向异性系统中，还可以更细分为更小的类型，在此不作细述. 在图(3.14)中给出了广义 Gabor 函数的几种图式. 广义 Gabor 函数作为视觉系统初级信息加工的数学模型，可以很好地表达几类主要感受野的时空特性.

五、神经网络的学习和记忆

学习和记忆是神经系统特有的功能，也是高级智能的基础. 但是迄今为止，关于学习和记忆的本质，了解甚少. 现代技术的发展，第五代计算机的研制，促使人们去探索智能的奥秘，因此，对于神经网络中进行的学习和记忆过程问题，引起科学界越来越大的兴趣.

中国古代一直认为人的思想、智能是心脏的产物，汉字中关于这一类名词多以"心"为偏旁，就是一个例证. 上一世纪西方国家还流行颅相学，认为头颅骨的凹凸可以用作判定人的性格、品德和智力的表征. 本世纪心理学研究，特别是神经科学的发展，使得我们对于学习和记忆的神经机制有了较多

的认识.

关于学习和记忆的神经机制，有各种理论和学说，但大致上可分成二大学派. 一是化学说，就是学习和记忆的信息存贮在生物大分子上. 这一学派有一些化学家和行为科学家的实验作依据. 神经科学家的多数拥护"突触修正学说". 认为学习和记忆的机制在于巨大神经网中众多的突触接头之间的联系系数发生了变化，神经信息的流向发生了改变，因此产生动物行为上的种种变化. 后一种学说是当前比较流行的学说. 心理学家 Hebb 最早而明确地提出这种理论.

Caianiello 在提出神经方程的同时，还提出一个记忆方程(ME). 这个方程是 Hebb 突触修正说的具体化. 他假设突触联系系数 $a_{ij}^{(r)}$ 在一定条件下会发生变化，例如 $u_i(t)$ 和 $u_j(t-1)$同时兴奋(即都取+1 值)，$a_{ij}^{(r)}$ 就有一个增量 $\Delta a_{ij}^{(r)}$，但是增加有一个限度，不会超过一个饱和值 $A_{ij}^{(r)}$. 如果一个突触系数大于初值 $a_{ij}^{(r)}(0)$ 而没有连续强化，则发生衰减，衰减系数为 $\beta^{(r)}$. 把这些因素都考虑进去，可写出突触联系系数变化的数学表达式：

$$\Delta a_{ij}^{(r)} = \{\alpha_{ij}^{(r)} u_i(t) u_j(t-\tau) - \beta^{(r)} 1[a_{ij}^{(r)}(t) - a_{ij}^{(r)}(0)]\} \times a_{ij}^{(r)} 1[A_{ij}^{(r)} - a_{ij}^{(r)}(t)] \tag{3-20}$$

其中 $1[\ ]$ 为单位阶跃函数.

电子计算机中的信息存贮与人的记忆方式有许多本质差别. 计算机按地址存贮信息，一次记入即可保持，而人则按事物的内容和特征进行记忆，记忆本身是一个过程，需要多次强化，还有一个遗忘过程. 人的记忆还有一个很大的优点，能根据事物的性质和内容进行联想，从不完整的线索中回忆起整个事物来.

中野馨的"联想机"在一定程度上模仿了人的记忆方式. 设输入事物为一向量 $A(a_1, a_2 \cdots a_n)$，a_i 是该事物的各种性

质．如形状、大小、颜色、味道等等．一个苹果可以描述为球形、小个、红色等等．向量A进入神经网络后记录下来，成为一个记忆矩阵 M，M 按下式算出：

$$M = A \cdot A^T = (a_1, a_2 \cdots a_n) \begin{pmatrix} a_1 \\ a_2 \\ \vdots \\ a_n \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} a_1a_1, & a_1a_2, & \cdots a_1a_n \\ a_2a_1, & a_2a_2, & \cdots a_2a_n \\ \cdots & \cdots & \cdots \\ a_na_1, & a_na_2 & \cdots a_na_n \end{pmatrix} \tag{3-21}$$

虽然M是n维方阵，主对角线上各元素非负，而且以主对角线对称．再定义一个非线性函数 $\Phi(x)$：

$$\Phi(x) = \begin{cases} 1, & \text{当 } x > 0 \\ 0 & \text{当 } x = 0 \\ -1 & \text{当 } x < 0 \end{cases} \tag{3-22}$$

$\Phi(x)$ 函数也能对向量和矩阵进行运算，即，$\Phi(A)=(\Phi(a_i))$，或 $\Phi(M) = (\Phi(m_{ij}))$．如果输入向量各元素只能取 $+1$，-1，0 三个值之一，那么用输入向量作用于记忆矩阵 M，可以得到完全回忆：

$$\Phi[X \cdot \Phi[M]] = \Phi\left[(a_1, a_2 \cdots a_n) \cdot \Phi \begin{pmatrix} a_1a_1, & a_1a_2 \cdots a_1a_n \\ a_2a_1, & a_2a_2 \cdots a_2a_n \\ \cdots & \cdots & \cdots \\ a_na_1, & a_na_2 \cdots a_na_n \end{pmatrix} \right]$$

$$= \Phi\left[\sum_{i=1}^{n} a_i \Phi(a_ia_i) \right] = \Phi[a_i] = A \tag{3-23}$$

如果有若干个事物，还可建立联合记忆矩阵，因此可实现联想记忆、动态联想等功能．下列试举几例说明之．

设输入事物 $A = (1, 1, -1)$，$B = (-1, -1, 1)$，$C = (1, -1, +1)$，建立联合记忆矩阵 M：

$$M = AA^T + BB^T + CC^T = \begin{pmatrix} 3 & 1 & -1 \\ 1 & 3 & -3 \\ -1 & -3 & 3 \end{pmatrix}.$$

所以:

$$\Phi(M) = \begin{pmatrix} 1 & 1 & -1 \\ 1 & 1 & -1 \\ -1 & -1 & 1 \end{pmatrix} \tag{3-24}$$

用 A (或 B, 或 C) 输入可以得到完全回忆. 如果用某一事物的残缺,如 A 的残缺 $A'(0, 1, -1)$ 输入:

$$\Phi[A' \cdot \Phi(M)] = \Phi\left[(0, 1, -1)\begin{pmatrix} 1 & 1 & -1 \\ 1 & 1 & -1 \\ -1 & -1 & 1 \end{pmatrix}\right]$$

$$= \Phi(2, 2, -2) = (1, 1, -1) = A$$

得到的结果为 A, 表示不完全的线索联想起完整事物.

若有一系列事物 $X(t), X(t+1), X(t+2)\cdots$,同样可建立记忆矩阵 A:

$$A = X(t+1)X^T(t) + X(t+2)X^T(t+1) + X(t)X^T(t+2)$$

可以使得:

$$X(t+1) = \Phi[A \cdot X(t)] \tag{3-25}$$

例如: $X(t) = (-1, -1, 1)$, $X(t+1) = (-1, 1, 1)$, $X(t+2) = (-1, 1, -1)$.

则

$$A = \begin{pmatrix} 3, & -1, & -1 \\ -1, & -1, & 3 \\ -1, & -1, & -1 \end{pmatrix}.$$

所以当 $X(t)$ 输入时,可得

$$\Phi[A \cdot X(t)] = (-1, 1, 1) = X(t+1)$$

同样: $\Phi[A \cdot X(t+1)] = (-1,1,-1) = X(t+2)$

$$\Phi[A \cdot X(t+2)] = (-1,-1,1) = X(t)$$

这个例子说明动态联想过程:

$$X(t) \to X(t+1) \to X(t+2) \to X(t) \to \cdots.$$

学习和记忆的突触修正学说，可以用一般的模式来描述(图 3.15)。一个神经元有若干个输入 $x_i(i = 1, 2\cdots n)$，每个

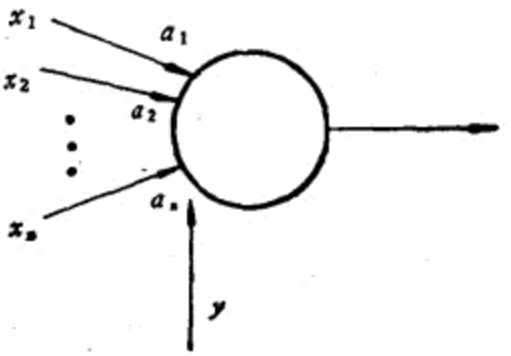


图3.15 突触修正学说的神经元模型. 符号意义见正文.

输入通过突触系数 $a_i(i = 1, 2, \cdots n)$ 作用于该神经元. 在学习过程中，a_i 可以按一定规律进行变化. 在某种情况下还有一个教师 y 在旁起强化作用. 上面提到 Caianiello 的记忆方程 (3-20)，规定了 a 的变化方式. 现在文献中常采用一个微分方程来描述这种变化:

$$\tau \frac{d}{dt} a_i(t) = -a_i(t) + cr(t)x(t) \quad (i = 1, 2\cdots n) \qquad (3\text{-}26)$$

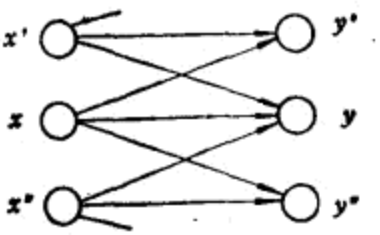
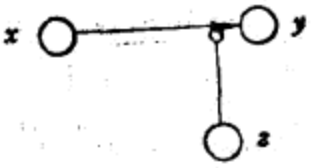
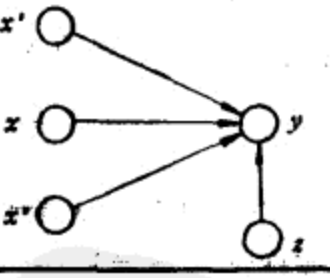
其中 c 是常数，$x(t)$ 是输入，τ 是时间常数，$r(t)$ 称为强化讯号(或称学习讯号)，它是与教师 y、输入 x、输出 z 以及突触系数 $a_i(t)$ 有关的一个量，$r(t)$ 的取值方式是(5-7)式的关键. 从(3-26)式可以看出，时间趋于无穷，系统进入平衡态后，突触系数趋于:

$$a_i = cr(\infty)x(\infty) \qquad (3\text{-}27)$$

突触修正方程(5-7)也称学习方程，甘利俊一认为现有的

一些著名的学习规律（学习机），差别在于强化讯号 $r(t)$ 取不同函数形式. Hebb 的学习律就是强化讯号等于输出讯号，即 $r(t)=z(t)$. Rosenblatt 的感知机取强化讯号为教师讯号与输出之差，即 $r(t)=y(t)-z(t)$. 而相关学习律中强化讯号为教师讯号，即 $r(t)=y(t)$. 正交学习律中强化讯号等于教

表 3.2 突触修正学说的各种模型、公式和神经联系图

名 称	产生可塑性变化的条件	突触系数的变化方向	说 明 图
单一作用假说	x	上升/下降	
	y	上升/下降	
联合作用假说	$x \wedge y$	上升	
	$\bar{x} \wedge y$	下降	
择优选择说	$x \wedge \{y \geqslant \max(y' \cdots y'')\}$	上升	
突触前接通假说	x	上升	
强化指令假说	$x \wedge z$		

师讯号与输入空间总和之差，即，$r(t)=y(t)-\sum_i a_i x_i$.

在学习方程的基础上，甘利俊一提出“势函数”的概念，势函数 $\phi(a, x, y)$ 是一个与输入 x、教师 y 以及突触系数 a 有关的函数. 势函数与突触学习方程之间的关系为：

$$\tau \frac{da}{dt} = -\frac{\partial p}{\partial a} \qquad (3\text{-}28)$$

从上式可看出，突触传递系数随时间的变化是向势函数 p 减少的方向发展.

福岛邦彦在"神经网络与自组织"一书中，总结了神经网络的学习理论、突触修正说的各种模型，列出了各模型的联系方式以及可塑性规律(表 3.2).

六、一些新动向和趋势

(一) 小规模神经网络的研究取得进展

神经系统中的神经元数量极其巨大，不易进行透彻地研究，因此，神经生理学家寻找那些数量较少个体较大的神经网络进行研究. 当然具备这些条件的动物都是低等动物. Kandel 在海兔身上进行了大量研究，取得很大进展. 海兔是一种软体动物，在海滩上食海藻为生，整体躯体有一尺左右，但体内神经细胞一共只有 1800 个左右，神经元个体较大，借助低倍放大镜或肉眼可以分清它们. 现在对海兔的每个神经元都作出标记，从它的形状、大小、位置和功能加以区分. 海兔属低等动物，行为模式比较简单，但也有一些基本的学习能力，因此可以从电生理上精确研究它的学习过程，取得可靠的数据.

海蛞蝓也是一种低等软体动物，它的一些反射式行为由少数神经元控制. 海蛞蝓的天敌是海星，它的化学感受器察觉到海星的分泌物后，就发动逃跑行为. 海蛞蝓的逃跑行为是一系列的背、腹肌肉交替收缩动作组成的，从电生理实验也记录到控制腹、背肌肉的神经元交替兴奋的情况. 据研究，这种逃跑行为由一个简单的神经网络控制(图 3.16). 化学感受器接

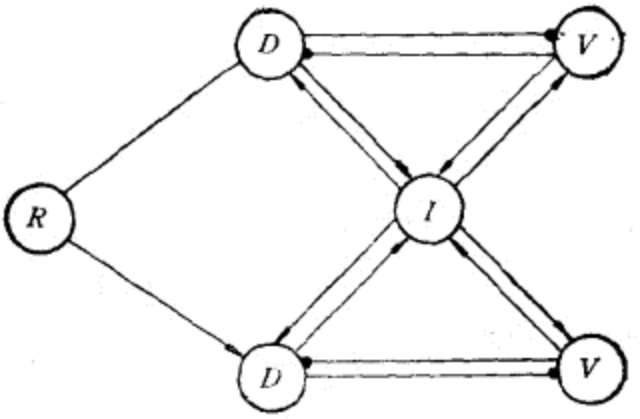


图 3.16　海蛞蝓逃跑行为的神经网络．符号见正文．

收刺激讯号通过兴奋性突触传送给背部肌肉控制神经元 D，D 兴奋一段时间后，触发中间神经元 I 使腹部神经元 V 兴奋．由于 D 与 V 之间抑制性联系，所以二者不可能同时兴奋，只能交替兴奋，引起背部肌肉和腹部肌肉交替收缩．这种网络因为神经元个数少，可以容易地列出所有神经元的动态方程，根据电生理实验中获得的参数的数值，可以进行定量分析和模拟．

（二）理论研究与真实神经网络越来越逼近

蟾蜍对于一定的视觉刺激作出一定模式的行为反应．如长条形物体沿水平方向运动，引起它的捕食动作（图 3.17），蟾

图 3.17　(a) 引起蟾蜍捕食反应的刺激图式；(b) 引起逃避反应的图式．

蝓发现这一目标后，旋转身体朝向目标，然后张咀捕食，捉到后闭眼吞咽，最后擦擦咀巴，整个动作完成．蟾蜍对于垂直条形的水平运动则引起逃避反射．参与这类反射性活动的神经通路是：视网膜、视顶盖和丘脑．根据这种神经基础，Ewert 提出一个粗略的神经网络(图 3.18)．这一模型可以定性地解释二种行为反应．如果视野中出现水平条形，通过上面一条通路，引起捕食反应，如果出现垂直条形，则通过下面一条通路引起逃避反应．

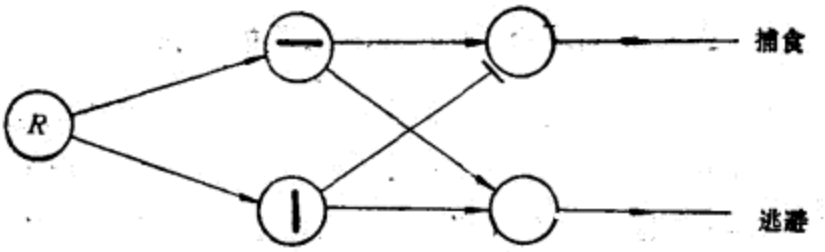


图 3.18　蟾蜍视觉诱导的行为反应的神经网络．

图 3.18 表示的模型太粗糙了．美国麻省大学的 Arbib 提出更真实细致的模型．两栖类动物的视网膜有五类细胞：感受细胞、水平细胞、双极细胞、无足细胞和神经节细胞．在视

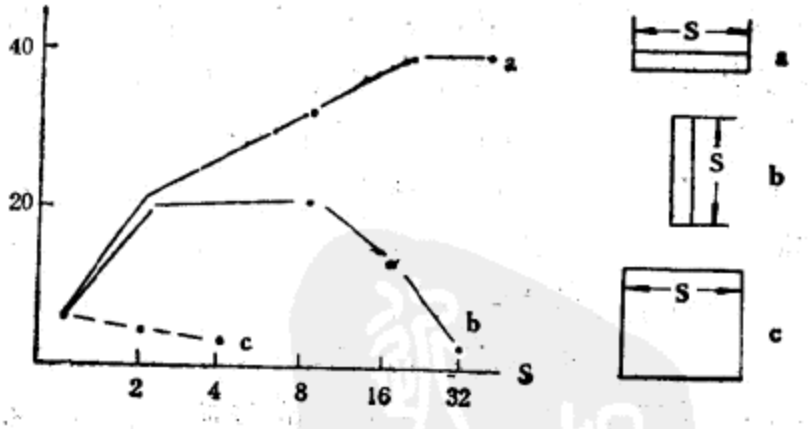


图 3.19　计算机模拟的结果．右边一列中的 a, b, c 是三种不同的刺激图形．横坐标是图形的边长，纵坐标是计算得到的引起朝向捕食反应的次数(每分钟)．计算结果与实验曲线很接近．

顶盖有四类细胞：星状细胞、大梨形细胞、小梨形细胞和锥形细胞．在丘脑也有若干类细胞．把各类细胞之间的关系以及它们的特性列出一组方程来，这是一组微分方程，可以描述动态过程，在计算机上进行模拟，可以了解各类细胞在不同时刻的状况，也可验证不同刺激模式下，整个系统的反应结果（图3.19）．这样深入细致的模型分析工作，在其他神经系统中也有进行．这种工作对于神经系统功能的定量研究是有用的，也是必不可少的．

（三）新的观点、新的数学工具的引入

由大量基本单元组成的大系统中，在宏观上可能出现许多难以预测的动态变化过程．在空气动力学：流体力学和生态系统中存在的混沌现象（Chaos）就是这种情况．物理系统中的基本单元，比较神经元的特性来说，相对简单得多．因此，在神经网络中出现混沌现象是可以预见的．Guevara 等人(1983)列举了在神经生物学中混沌现象的一些例子．认为即使用决定性方程描述的神经网络模型，甚至在输入端和模型的参数中没有随机波动的情况下，也会出现非周期的复杂的动态过程(混沌现象)．例如在循环抑制过程中出现的时迟因素，可以引起非线性反馈系统中的混沌现象．有的作者认为，混沌现象揭示了神经元的简单的行为与捉摸不透的脑的行为之间的某种联系．如果混沌现象产生的条件以及控制办法，与具体的神经生理学和病理学结合起来的话，将会产生深远的理论意义和具体的实用意义．

在人脑中除了神经元以外，还有数量是10—50倍于神经元数的胶质细胞，过去认为胶质细胞的功能是支撑、营养神经细胞，在信息加工上不起作用，是“沉默的”．现在研究表明，胶质细胞也参与脑的活动．解剖学家发现，爱因斯坦的脑中，

胶质细胞比正常人多73%. 动物实验表明，经过训练的能玩各种玩具的小白鼠，脑中的胶质细胞数量增多. 中国科学院上海生化所的徐京华在神经方程中，引入代表胶质细胞的一项以后，可以出现混沌现象.

在视觉生理和心理学研究中，60年代就开始应用傅里叶变换理论，在近来的文献中有使用突变理论、李群变换、几何拓扑等数学工具的理论工作和模型研究. 在神经科学的其他领域也有类似的情况，这反映了神经科学向精确科学发展的一个标志.

正象生物数学的其他领域一样，使用现有的数学工具来描述复杂的生物系统，常感不足. 因此，有的作者认为，真正的神经网络理论期待着新的数学工具和理论的出现. 当前神经科学中普遍使用数学工具和理论的形势，会促使它的出现.

参 考 文 献

[1] 汪云九，关于侧抑制网络的研究，生物化学与生物物理进展，(4)，60—64(1975).

[2] 汪云九，视觉系统感受野的研究概况及其模拟，同上，(2)，47—54(1976).

[3] 汪云九，神经网络中的回响现象，同上，(2)，28—35(1983).

[4] 汪云九、齐翔林、潘卓华，视觉系统初级信息加工的一种数学模型，(I) 模型的空间性质，生物物理学报，1，123—133(1985).

[5] 潘卓华、汪云九，神经网络中的竞争和协作，生物化学与生物物理进展，(5)，2—8(1984).

[6] 顾凡及、汪云九等编译，《侧抑制网络中的信息处理》，科学出版社，1983.

[7] 甘利俊一，《神经回路の数理》，產業圖書，1978.

[8] 福島邦彦，《神经回路と自己组織化》，共立出版株式会社，1979.

[9] Amari, S. and Arbib, M. A., "Competation and Cooperation in Neural Nets", Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, New York, 1982.

[10] Guevara, M. R., Glass, L., Mackey, M. C. and Shrier, A., "Chaos in Neurobiology", IEEE Tran. SMC-13, pp. 790—798, 1983.

[11] Wang, Yun-jiu and Pan Zho-hun, A possible mathematical model of primary processing of visual information, "8th International Biophysics Congress", Bristol, U. K. 29 July-4August, 1984.

第四章　数量植物生理学

王天铎　张建新
（中国科学院上海植物生理研究所）

一、引　言

数量植物生理学（quantitative plant physiology）和数理植物生理学（mathematical plant physiology）这两个名词，在植物生理学界还是颇为新鲜的．近十年内才有专著[1-3]出版．它们的核心内容是什么，也没有公认的看法．一般地说，用数学的方法或工具研究、处理植物生理学的问题，都属于数量（或数理）植物生理学的范畴．因而其内容十分广泛，所用的数学工具也多种多样．不像数量遗传学那样，主要以概率论和数理统计为数学工具．

由于生物体结构和功能的多层次性，对生理过程的数学探讨，可以是同一层次上的经验描述，也可以是建立在更低层次上的机理描述．本文先就植物的生长和形态发生、光合作用、呼吸作用、水分平衡和物质分配中的数量关系做一些介绍，然后讨论如何把这些生理过程综合起来，建立更高层次的植物行为——植物群体生物量形成的数学模拟．

二、生长与形态

植物体的形态是生长的结果．生长速率是植物体或其一

部分的长度、体积、重量或细胞数对时间的导数。因而有了生长速率的表达式，就可以从初始值得出任何时刻的长度、体积等变量。但植物体的组成单元(枝、叶、花、果等)不是一开始就形成的，因而生长还包括新单元的出现。

描述生长速率的目的有两个。一个是在分类学里，用以表征不同的分类单元（门、纲、目、科、属、种）之间的形态差异。另一个是从生产力方面（例如农、林、牧业里）考虑，用于计算或估测可能得到的植物体总量及其与环境条件之间的数量关系[5]。

（一）形态差异

与动物不同，多数植物体的组成单元的数目不固定，因而不能用作分类的判据。对一个种比较稳定的是这些单元的形状和其着生方式。

1. 异度生长

如果一个器官(例如叶片)的长(x)和宽(y)的相对生长速率相等，即：

$$\frac{dx}{xdt} = \frac{dy}{ydt} \tag{4-1}$$

积分，得

$$\ln x = \ln y + c \tag{4-2}$$

取指数函数，得：

$$x = c'y \tag{4-3}$$

或

$$x/y = c' \tag{4-4}$$

即长宽的比值不变，该器官在不同时期成相似形，或说形状不变。

有些植物器官在生长过程中形状发生变化，变得越来越

长或越来越扁. 经过对其长宽随时间变化的分析，发现当以对数坐标作图时，其关系仍为直线，但其斜率不是 1，符合下式:

$$\ln x = \alpha \ln y + \beta \tag{4-5}$$

求指数函数后，得:

$$x = \beta' y^{\alpha} \tag{4-6}$$

因为在这类情况下，一个器官在生长中长与宽之比不稳定，甚至可以由长变扁或由扁变长，长宽比不再能用于表征某个种的形态，但方程 (4-5) 中的 α 和 β 仍然可以用来于区别不同种. 有趣的是一种葫芦在生长中由长变扁，而且中腰凹陷越来越深，其长宽的变化仍然可以用方程(4-5)来描述.

由于植物体或其器官的面积和体积是其长宽的函数，所以利用方程(4-3)或(4-6)从长度计算宽度或者从宽度计算长度，可以从长度和宽度之中一项的测定计算面积或体积，这有实际的用处.

不同方向 (或不同部分) 的生长不但绝对生长速率不同，而且相对生长速率也不同的现象，称为异度生长(allometry). 至于相对生长速率虽然不等但却保持一定比例 (α) 的生理机理是什么，还没有很好的解释.

2. 分枝习性

冬天树木落叶以后，可看到裸露的枝条的分枝方式因树木的种类而异. 花序的不同类型也是以其分枝习性来划分. 植物学家有许多定性描述的专门名词，如伞形花序、穗状花序等. 用数学的语言来描述，可以分为以下几种类型:

(i) 不分枝. 植物只有子代数目多于亲代才能繁殖. 茎不分枝的花序必定有分枝，才能结两个以上的种子.

(ii) 对分. 每次一个主枝分成两个角度、大小大体相等的分枝，以后不断对分，如墨角藻 (*Fucus*). 分 n 次，得 2^n 个

分枝.

(iii) 分侧枝. 又可以分几种情况. 一次分许多枝, 排成一圈的, 称为轮生; 有一次分两个侧枝, 相对而生的, 称为对生. 一次生一个侧枝的情况最复杂. 相继两个侧枝(或叶)相差 180°的, 称为互生. 还有称为 2/5 或 3/8 的, 即相继 5 个或 8 个侧枝 (或叶) 环绕茎 2 圈或 3 圈, 形成螺旋. 但仔细观察可以发现相邻两个侧枝在茎横截面上的夹角并不是正好 $2/5 \times 360°$ 或 $3/8 \times 360°$, 而是 138°, 即非波那奇角. 经过 5 个或 8 个分枝后接近回到原来的位置, 但并不恰好在原来的位置之上, 所以又形成 5 条或 8 条螺旋. 多数植物分枝的螺旋数都是非波那奇数(以 F_i 代表, $F_0 = 0$, $F_1 = 1$, $F_2 = 1, \cdots, F_n = F_{n-2} + F_{n-1}$). 这些有规则的排列方式统称叶序 (phyllotaxy), 但不限于叶片, 分枝、花瓣、花的排列都有类似的规律. 向日葵的花盘中, 小花的行数可以达到 F_{11} 和 F_{12}, 即成 89 行和 144 行. 关于为什么会形成这种叶序, Thornley 曾做过数学分析[3].

还有一种分枝方式, 在产生一个分枝之后, 主枝就停止生长; 分枝再产生分枝, 本身也停止生长. 这样下去, 虽经多次分枝, 枝条数却并不增加. 多次分枝连起来形成一个曲折的轴, 称为假轴. 泡桐的茎和棉花的果枝都属这个类型.

至于分枝形成以后, 总体的形状, 除侧枝的排列顺序影响以外, 还受相继侧枝的间隔、侧枝与主枝的夹角、侧枝生长速率与主枝生长速率的比例等因素影响, 这些影响都可以用数学符号表示. 例如分枝生长速度中沿主枝方向的分量 (可写成 $\frac{du}{dt}\cos\alpha$, 其中 u 为沿分枝方向生长速度, α 为分枝与主枝的夹角), 如果小于主枝的生长速度 $\left(\text{写成 } \frac{du}{dt}\right)$, 则全枝成锥形. 如果两者相近, 则全枝成伞形.

有时侧芽第一年不萌动，第二年才萌动长出分枝，这时全枝的形状就决定于相继各侧枝的生长速率的差异。如果 $\frac{du_n}{dt} = \frac{du_{n+1}}{dt}$，则全枝成圆柱形，如果 $\frac{du_n}{dt} > \frac{du_{n+1}}{dt}$，则全枝成锥形。后一种情况下，靠近顶端的分枝生长较慢，是受顶端优势的影响。如果去掉顶芽，这种差异就会消除。

按分枝方式推算总分枝数只在早期有用，在多次分枝之后，特别是在群体密度较大时，光能的限制使得生物学潜力无法充分发挥，通常一部分芽不能萌发形成枝条，或者一部分枝条停止生长以至死亡。

（二）生长分析

生长分析是个专门名词，指通过对植物叶面积、生物量的取样测定，了解植物群体光合产物量增长的情况及其受内外条件的影响。由于它方法简便，只需要尺、烘箱和天平，不需要复杂的仪器，因而为农学家和林学家乐于使用。其中常用的几个变量是：

$$\text{LAI（叶面积指数）} = \frac{F\text{（叶面积）}}{A\text{（地面积）}}$$

$$\text{CGR（作物生长速率）} = \frac{dW\text{（生物量）}}{A\,dt}$$

$$\text{NAR（净同化率）} = \frac{dW}{F\,dt} = \frac{\text{CGR}}{\text{LAI}}$$

NAR 的含义是单位土地面积上生物量增长速率被叶面积指数除而得到的单位叶面积的平均同化速率。其用途是在对比不同作物品种、栽培措施或气象条件下的同化速率时，消去叶面积指数差异的影响。但事实上由于群体内光强自上向下被叶片吸收而不断降低，上下不同层叶片的光合速率有系

统的差异，因而 CGR $= f$(LAI) 不是一个线性函数．所以计算出的 NAR 所反映的常常是 LAI 起伏所造成的影响，LAI 越大，NAR 越低，并不反映叶片功能的真正差异或变化．这一点很少为使用生长分析方法的人所认识．

三、碳代谢(碳素平衡)

植物中进行着两个相反的碳代谢过程：光合作用和呼吸作用．光合作用是植物同化空气中的二氧化碳和从土壤得到的水分，利用太阳能制造有机物的过程．光合作用是植物所特有的过程，整个生物界所赖以生存的物质、能量都来自于它，因此，它在生物界的演化和生存中有特殊的地位．对光合作用的定量研究也最为广泛，已有一些专著出版[6-7]．呼吸作用则是植物将体内的有机物分解为二氧化碳和水的过程，释放出来的能量维持植物的正常生命活动和生长．

(一) 光 合 作 用

(i) 光合作用过程的时间尺度和数量研究　光合作用就基本反应可以分为光的吸收和向叶绿素受激态的转变、激发能传递、电荷分离、电子传递、光合磷酸化(ATP 的形成)、CO_2 的固定、糖的形成．这些反应的速率各不相同．为了叙述方便，Kamen 建议以秒为单位表示的半衰期 (half time) 的负指数表示，写作 p．例如受激态的形成的半时在 10^{-13}—10^{-12}s 之间，$pt_s = 12$—13．ATP 形成中间产物的半时大约为 10^{-1}s，其 $pt_s = 1$．当叶绿体接受光照时，各种反应依次进行，形成一系列中间产物，类似放射性元素蜕变时的情况，其浓度取决于其前后两反应速度之间的关系：

$$A \xrightarrow{R_1} B \xrightarrow{R_2} C \rightarrow \cdots\cdots$$

其分析方法因所研究的阶段的半时长短和中间产物的性质而异，可以在短暂的强闪光后观察过渡性的变化，也可以在连续光照条件下分析稳态下各组分的比例。

短暂照光的分析目的主要是探求光合作用过程的机理。由于许多中间体有荧光或延迟发光，各自的光谱范围又不相同，可以用光谱学方法，将传感器得到的信号经放大后输入计算机，直接计算各组分的浓度及其状态变化。对连续光照稳态的分析目的有两个，一是分析限制光合作用速率的步骤或因子，一是建立整个光合作用过程的机理模型，使我们能从一个层次（如叶水平）上的研究推知另一层次上的行为。例如 Farquhar 等根据已知的光合作用生物物理和生物化学的知识，详尽分析了光合作用过程中，主要中间产物之间的准量关系，并由此推导了在稳态条件下叶片光合作用的机理模型：

$$A = \min\left\{V_{cmax}\frac{c-\Gamma^*}{c+K_c(1+O/K_0)},\ \frac{J_{max}I}{I+K_I}\cdot\frac{c-\Gamma^*}{4.5c+10.5\Gamma^*}\right\} \tag{4-7}$$

式中 c 和 O 分别为叶绿体内的二氧化碳和氧的浓度，I 为入射到叶绿体的光强；K_c、K_0 和 K_I 为常数；V_{cmax}、J_{max} 和 Γ^* 分别为最大羧化速率、光饱和下的最大电子传递速率和 CO_2-光补偿点，它们都是温度的函数。利用这个模型，便可以探讨叶片光合速率与叶片光合作用的生物化学组分，如二磷核酮糖羧化-氧化的活性和电子传递能力之间的关系。且把这一模型与二氧化碳扩散的模型（见下）结合起来，又可以探讨各种环境因子，如光强度、温度、湿度、二氧化碳浓度等对叶片的光合速率、量子产额和羧化效率的影响，进一步可对光合生产力进行预测。

光合作用速率与环境因素之间数量关系的研究。除上述

的机理模型的分析外，还有很多经验模型的研究。由于这类模型简单明了，因此它们对于着重点是整株植物生理或与环境关系的研究格外有用。Thornley 总结了六种主要的光合作用速率-光响应曲线，所有这些曲线都有共同的特点：它们都通过原点，没有拐点，在高光强下接近一渐近线。在不同的情况下，这些曲线对光合作用的描述符合程度也不同。对这些曲线作适当的修改，就可以得到光合作用同时对光和 CO_2 响应的模型。

(ii) CO_2 输送　光合作用的原料 CO_2 来自大气，在达到叶绿体被同化前经过一条曲折的途径，这个途径中阻力的变化会影响同化速率。对这一过程的分析通常采用电学上对电阻线路分析的办法，即把 CO_2 经过的大气、群体内空间、叶表面边界层、气孔、叶肉细胞间隙、叶肉细胞内原生质等看作一系列串联着的阻力，而把单位叶面积上的许多气孔和叶肉细胞看作并联阻力。有时为了计算方便，也使用阻力的倒数即导度。在恒态下，与电学上相同，总浓度降(相当于总电位降)在各阻力上的分配与各阻力的数值成正比，因而阻力与浓度降之间可以互相推算。不过由于气孔及其以内各组分尺度太小，难于测定其中各阶段的 CO_2 浓度，正因为如此数学模型格外有用。

气孔是 CO_2 进入叶片的门户（也是水分逃逸的门户），它的开度可随光强、CO_2 的浓度、叶片水分状况等改变，从而调节 CO_2 与水分的进出，调节植物的光合作用和蒸腾作用。因为光合与蒸腾之比最后决定水的利用效率，即消耗单位水所能形成的有机物，所以这些问题对于干旱地区有重大意义。气孔调节也就具有特殊的意义。

(iii) 群体光能分布及光合作用　在一个有多层叶片的植物群体内，接受光能进行光合作用的叶面积可以大大超过

地面积，即叶面积指数(LAI)可以大于1，有时可以超过10．但这些叶面积所接受的总光能总量恒小于同面积的空旷地面所接受的光能．由于光能自上向下照射，在被上层截获吸收一部分以后，漏过、透过和反射到下层的光通量密度不断下降，各叶层也就在这样的光强剖面下进行光合作用，

1953年门司和佐伯汉以比耳-郎伯定律描述光强减弱与叶面积的关系：

$$I_F = I_0 e^{-KF} \tag{4-8}$$

其中 I_F 为叶面积指数 F 以下的光通量密度，I_0 为初始光通量密度，K 为某一特定的群体，为一常数，称为大田消光系数．叶片光合速率 (P) 对光强 (I) 的依赖关系取 Michaelis-Menten 方程

$$P = \frac{P_{max} bI}{P_{max} + bI} \tag{4-9}$$

其中 P_{max} 为 $I \to \infty$ 时的 P 值；b 为 $I \to 0$ 时 P/I 的比值或曲线的初始斜率．

将(4-8)和(4-9)两式结合，得

$$P_{群} = \frac{P_{max}}{K} \ln \frac{A + bI_0}{A + bIe^{-KF}} \tag{4-10}$$

以后的工作者把叶片的角度、太阳的角度、直射光与散射光的差异、不同颜色光的透射率和反射率差别、半影现象的影响等包括进去，得到非常复杂的函数关系，有的只能借助于电子计算机进行模拟．但这些模型都假定了组成群体的所有叶片具有完全一样的性质，这与实际有一定的出入．

在应用式(4-10)或这一类公式计算群体光合作用时，最常发生的错误是把某一高度水平面上的光通量密度与处于那一高度上的叶表面受到的辐照度混为一谈．当叶片直立时，叶面对光的遮挡很轻，K 值很小．但这时叶面受到的辐照度

也小。把 I 直接代入式(4-9)意味着叶片受光不减而遮挡程度减轻，这是违反能量守恒定律的。另一种错误是处理丛播或条播时，考虑光通量密度的衰减时忽略在丛内或条内叶面积相互遮光的影响，只测定或计入丛间或条间的光强(高于均匀种植时)，而在计算光合作用时，又把它们当作与丛或条外侧的叶片接受同样的辐射度，得到丛播或条播下总光合速率比匀播时高的结论。这也违反能量守恒定理，因为丛播或条播时漏到土地上的辐射能比匀播时多。

(二) 呼 吸 作 用

植物的呼吸代谢基本过程与动物的基本相同。因此对其组成部分过程，如糖酵解、三羧酸循环等化学反应的动力学的研究与动物或微生物并无差别。在计算生物量积累时，呼吸起减少干物质的作用，因而常有人把它当作无益的消耗。但呼吸作用又是植物的各种生命活动，包括新器官的生长所必需的。McCree 提出将植物的呼吸速率分解为两个部分：

$$R = kP + cW \qquad (4\text{-}11)$$

其中 k 和 c 是常数，P 和 W 分别表示植物的粗光合速率和植物的干重，kP 是生长呼吸 (growth recpiration) 的速率，与光合速率成正比，代表将光合产物转化为结构或贮藏物质的呼吸；cW 是维持呼吸 (maintenance respiration)，与生物是成正比，代表单位重量生物物质维持基础代谢的呼吸消耗。Thornley 进一步从理论上推导得到上述模型。Penning de Vries 则和用呼吸途径化学反应中反应物与产物的准量关系和能量关系，进一步明确了常数 k 的意义，且理论计算结果与实验中得到的非常接近。

四、水分平衡

植物通过蒸腾作用丧失到大气中的水分的数量通常百倍于所同化的 CO_2 的量，因而水分输运是植物群体也是生物圈物质流中数量最大的一项。

对水分输运的分析和对光合作用中 CO_2 输运的分析类似于电学上电阻线路的变化，把大气中水势与土壤中水势之差看作水分输运的推动力（相当于电位差），它与从土壤到大气的各段路程的输运阻力之比，即是通量（相当于电流）。但在从叶肉细胞表面到大气的一段中，以气相中水蒸气的浓度差作为水分输运的推动力，可以按斐克定律来计算扩散速度。

(一) 蒸腾作用

蒸腾作用实质上是叶子表面在气孔开度受生理调节情况下的水分蒸发过程，其推动力是辐射造成叶面和空气升温的情况下叶肉细胞表面与大气之间的水蒸气浓度差。单个叶片的蒸腾作用便可写成

$$E = \frac{e_m - e_a}{r_s + r_b} \tag{4-12}$$

其中 r_s 和 r_b 分别为气孔和叶表面边界层对水分扩散的阻力，e_m 和 e_a 分别为叶肉细胞表面和空气中的水蒸气浓度。

气象条件影响蒸腾速率的环节很多。因为 e_m 对于 T_m [叶肉细胞温度=叶温 (T_c)] 是指数函数。而叶温除随气温 (T_a) 起伏以外，还受一些因素影响，如辐射使叶温升高；风速增加 r_b 减少，从而降低了总的输运阻力。在利用式(4-12)时，同时考虑到叶片的能量平衡，便可以计算或模拟蒸腾叶温与

各种气象因子的关系。 Monteith 将上述概念应用于植物群体的蒸腾，推导了对计算群体蒸腾速率很有用的公式——Penman-Monteith 公式

$$E = \frac{SA + C_p P[C_s(T_a) - e_a]/r_b}{\lambda[S + \gamma(1 + r_c/r_b)]} \qquad (4\text{-}13)$$

其中 S——饱和蒸汽压随温度的变化速率

C_p——恒压下的空气热容

P——空气密度

r_b——边界层阻力随风速增大而降低

r_c——作物阻力

λ——水分蒸发潜热

γ——湿度常数

在气象学上把自由水面的蒸发速率，即 $r_c = 0$ 时的蒸发速率，当作蒸腾需求(或称为潜在蒸发)，它综合反应了除植物因素以外的各种气象因素的综合作用，是个很有用的概念。

作物阻力主要取决于叶片气孔阻力，而气孔阻力受到很多因素的影响，因此，气孔对蒸腾的调节起着很重要的作用。

(二) 气 孔 调 节

虽然蒸腾被看作叶肉细胞表面与大气之间水蒸气浓度差被阻力除所得的商，土壤水分对蒸腾的影响主要不是通过叶肉细胞表面水蒸气浓度(e_m)的降低而发生，而是通过因气孔收缩关闭从而加大气孔阻力而发生。另一方面，大气干燥程度增加对蒸腾速率的影响，也不能简单地从 $e_m - e_a$ 差值的增加倍数来简单地计算，因为气孔能够在 e_a 很低时收缩以至关闭，从而加大 r_s，其增加程度有时大于 $e_m - e_a$ 增加的程度，结果是蒸腾速率反而下降。气孔保卫细胞既是调节器又是传感器，其位置和敏感度使得气孔在叶片面临严重失水威胁但

尚未实际上严重丧失水分时就提前关闭，起了报警的作用。有人称之为前馈（feed forward）。气孔对蒸腾需求的响应使对蒸腾作用的计算和预测复杂化了。

气孔面积即使在充分开张时，在叶表面上所占的比例也不过百分之一、二，而蒸腾速率却可达到自由水面蒸发速率的一半。对这种现象从20世纪初（Brown、Escombe）即做过数学模拟来解释，但那种模拟中做了极度简化的假定，可能会损害模拟的有效性，杨树栋（未发表）曾用有限元法对气孔内外气相、液相中水势及阻力分布做了计算机模拟，多次叠代、耗用了大量的计算机时，得到了有趣的结果。气孔阻力变化对CO_2（光合）和水蒸气（蒸腾）的输运都有影响。在干旱条件下，气孔完全开放，r_s甚大会使水分丧失过多，引起植物死亡；气孔完全关闭，r_s甚小，光合几乎停止，也不能制造有机物。使光合与蒸腾之比（称为蒸腾效率）最大，对于植物量是有利的。由于气孔阻力对CO_2和水蒸气的输运的影响程度不同，气孔阻力变化时蒸腾效率并不恒定，对每一种情况下有一个使蒸腾效率最高的气孔阻力最适值。一天中蒸腾的需求变化很大，气孔阻力如何变化才使蒸腾效率最高，这是个有趣的问题。Cowan和Farquhar用变分法推出，满足蒸腾效率最高的条件是$\frac{\partial E/\partial g}{\partial P/\partial g}=\lambda$，即光合与蒸腾率对气孔导度偏微分之比为常数。而植物在长期对干旱的适应过程中，演化出一种气孔对环境条件的响应机理，使得这个条件成立。

（三）植物体内的水分输运

植物体内有专门输运水分及其中无机盐的输导组织（见下），其阻力与土壤阻力（r_{soil}）和气孔阻力（r_s）相比较小，其

中相对的较大的是根系中的凯氏带．因为一棵植物的根量不定，根多了并联的阻力数目增多，总阻力就减小．但根量增多，根外土壤阻力数目也增多，总阻力也减小，所以根内根外的阻力最好一并考虑．输导组织是有弹性的，白天蒸腾需求高时，茎内的水势差使输导组织直径变小，而按照泊肃叶公式，液体流动的速度与直径的四次方成正比(即阻力与直径的四次方成反比)，直径变小使阻力变大．另一个复杂的因素，是输导组织不只构成一个阻力，而且还构成一个库存，类似于电容，可称之为水容．它对植株内水势的下降起了缓冲作用，但对计算带来麻烦．因为植株的水容与一天蒸腾量数量级相近．水势降的分布可以在一天内始终不能达到平衡．

（四）根系对土壤水分的吸收

由于根系对土壤水分的吸收，在根周围的土壤形成了一定的水势梯度，因此对它也可以用电阻线路作类比，但从土壤到根表面的阻力 R，则可以根据单根吸水模型的求解分析，且意义更加清楚．把植物根看成一条细长的圆柱体，则其周围的土壤水分运动便可用下列方程描述：

$$\frac{\partial\theta}{\partial z}=\frac{1}{r}\frac{\partial}{\partial r}\left[rK(\psi)\frac{\partial\psi}{\partial r}\right] \tag{4-14}$$

其中 r 是距根中心的距离，θ 和 ψ 分别表示土壤含水量和水势；$K(\psi)$ 为土壤的水导性．利用这个模型便可求得在稳态条件下，且 K 为常数时，根吸收水分时遇到的土壤阻力

$$R_i=\frac{1}{BLK} \tag{4-15}$$

其中 B 是无量纲常数，与根的几何大小和根的分布有关；L 为根长密度．然而一方面，由于根的吸收区主要在根毛区及其后的小部分区域，其功能期不长，较老的根由于表面木栓化而

很难吸水，因此难于从根量换算到根长密度；另一方面K是土壤水势的函数．而且根系在土壤中的分布随时间推移不断生长而下移、土壤水分则有受重力影响向下输送、由于毛细管作用向上运动、因土壤表面蒸发和被根系吸收而减少、因降雨或灌溉而增加等多种变化，使得土壤中水分的分布很不均匀．因此，了解根系吸水的过程，还需要把土壤分成若干层，作为离散的有限元来模拟其行为．

五、物质分配

植物的不同器官行使不同的生理功能，叶片进行光合作用制造有机物，根则从土壤中吸收矿质元素，这些物质既要供给它自身生长，也要供给植物的其他部分生长．这些物质在植物各部分间的分配，对整株植物的行为影响很大．因此，植物有机物在各器官间的分配，在植物个体生理活动中占重要地位．它可分为营养器官间的物质分配和营养器官与生殖器官之间的物质分配．

（一）营养器官间的物质分配

营养器官指根、茎、叶．Thornley 假定光合产物用于某一部分生长的消耗依赖于该部分中这种物质的水平，其依赖关系服从 Michaelis-Menten 方程，从而建立了一个动态的植物光合产物分配模型．光合产物在根和条（shoot，即地上部茎叶等的总称）的分配受很多环境因子的影响，如当土壤水分含量或矿质元素含量低时，有更多的光合产物分配给根；反之，则多分配给地上部．因此，在植物的根和地上部之间存在一个功能平衡，即地上部的大小及其提供光合产物的活力与根大小及其提供水分和无机养分的活力达到一定的平衡．也

就是说当叶片光合的强度因素或根系吸水或吸收无机养分的强度因素因光弱、水分或无机养分不足而下降时，光合产物就优先向那一部分分配，以增加叶面积或根量这些广度因素，以求其总功能在数量上相适应。这也是 Rashevsky 的最佳设计原理的一方面表现。Charles-Edwards 把这一概念数量化，定量地研究植物光合产物分配对土壤中各种无机养分的响应。Schulze 等建立了一个考虑水分利用的光合产物根条分配模型，利用最优控制理论中的 Potryagin 最大值原理对模型进行分析，给出了使得植株生物量最大光合产物的根条分配模式，与实验测定颇为符合。

对于两种物质同时在植物不同器官间的分配模型研究有 Thornley 对碳和氮分配的处理。他假设①用于生长的量与碳和氮底物浓度乘积成比例；②底物在根条之间输运的速率与底物浓度之差成比例。然后他分析了根部温度对生长、碳和氮的底物浓度以及它们在根条之间分配的影响。

（二）营养器官与生殖器官间的物质分配

植物生长过程中，营养器官通过光合作用制造的有机物，可以分配给营养器官进行营养生长，形成新的营养器官，从而增加了营养器官制造有机物的总能力；也可以分配给生殖器官进行生殖生长。营养器官制造有机物的能力最终对生殖器官的大小影响很大，如很多农作物成熟时的生殖器官的大小与营养器官的大小成很好的线性关系。对于生长期受到限制的有限生长的植物，如果过早地将制造的有机物分配给生殖器官，势必使营养器官发育不良，不利于增加制造有机物的能力，从而对最终产量不利；而如果很晚才向生殖器官分配，那么尽管营养器官制造有机物的能力很大，也会因为生殖器官生长的时间太短而使最终产量降低。因此，必然存在一个

最优的"开关"时间，在这时刻以前光合产物全部分配给营养器官，在这时刻之后则全部分配给生殖器官，使得植物的生殖器官重量最大，很多农作物的光合产物分配模式都是这样的. Cohen 最先从理论上分析了这种分配策略的优越性. Paltridge 和 Denholm 建立了一个有限植物生长的模型，并用于小麦的实验数据，分析最优"开关"时间对最终产量的影响.以后一些工作者还研究了储存器官有可能出现时的光合产物的分配策略，以及无限生长植物(即有一段时间营养生长与生殖生长并进）的光合产物分配策略. 所采用的方法都是利用现代控制理论中的最大值原理. 物质的分配实质上就是一个控制问题.

六、产量形成的数学模拟

植物在自然界和农业中是原初（或称第一性）生产力，因此把环境条件、植物遗传特性对植物的各种影响综合起来，估算植物的产量的形成过程和最终数量，是一项重要的任务.就生态系统的物质流而言，最终产量就是总的生物量.而对农业而言，是重要的有经济价值的部分，如稻、麦的籽粒，果树的果实等. 实际上植物的不同部分都有其经济价值，其总价值 E 是各部分数量 M_i 与单位质量的价值（E_i）乘积之和:

$$E = \sum^{n} E_i \cdot M_i \tag{4-16}$$

产量形成的数学模拟是一项复杂的工作，因为: ①每一项环境因素通常不只影响一个过程，而且对不同过程影响的数量关系不同. 如光强既影响光合作用，又影响地上部的生长和发育，前者主要决定于光的强度(辐射通量)，后者则更多地受照射方向和持续时间的影响. ②各个生理过程不仅受环

境条件的影响，而且也互相影响．例如光合产物形成后，一部分分配于叶的生长，形成更多的叶面积，增加光合作用的面积从而增加光合产物的数量．这是正反馈，使得干物质累积速率越来越快．又如蒸腾失水过多时，叶片含水量下降，从而降低水势，引起气孔关闭，使气孔阻力增大，从而降低蒸腾作用，减轻水分损失．这是一种负反馈，起保持植物体内含水量恒定的作用．植物体内有多种相互影响同时发生，形式如图 4.1 中复杂的网络．③外界环境条件随时间和空间而变化．除了测定和输入数据的工作量以外，有些环境因素对生理过程的影响有时滞性，而且各种影响的 Pt 不同．例如暗到光气孔开

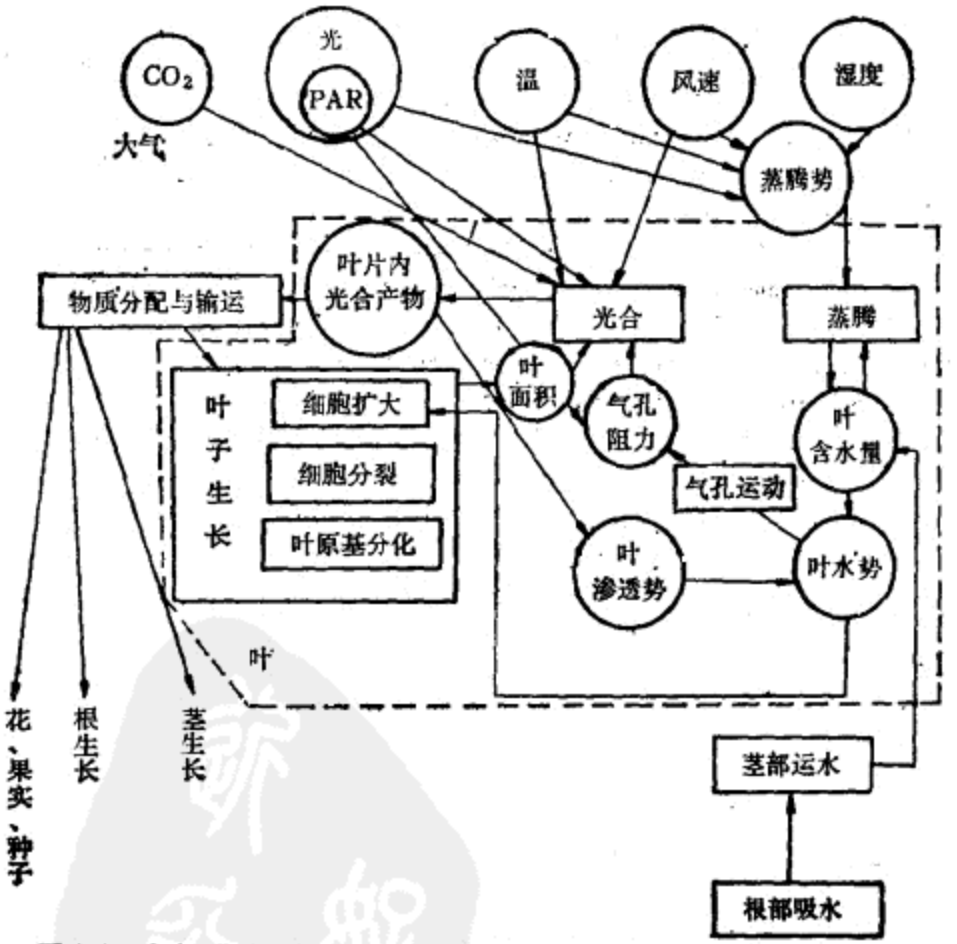


图 4.1　光合、蒸腾、生长等过程受环境因素的影响及相互影响示意图．

启的半时比光到暗气孔关闭的短．植物对一些逆境（stress）有适应性响应，其中有些通过激素的作用而调节，处理这种有“历史”的系统有许多特殊的困难．④植物的生理过程是在土壤-植物-大气连续体中进行，其中特别是土壤中水分和盐分的运动规律非常复杂．

因此产量形成的数学模拟是一项极为困难的工作，要求植物生理学、土壤学、气象学、系统分析等几方面的专家合作．

参 考 文 献

[1] Мамонов, Л. К., Ким, Г. Г., Математическое моделирование физиологических процессов, “у растений”, Изд-во Наука Каз. ССР, Алма-Ата, 1978.

[2] Rose, D. A., Charles-Edwards, D. A. (Eds.), “Mathematics and Plant Physiology”, Academic Press, London (1981).

[3] Thornley, J. H. M., “Mathematical Models in Plant Physiology: A Quantitative Approach to Problems in Plant and Crop Physiology”, Academic Press, London, (1976).

[4] Jones, H. G., “Plant and Microclimate: A Quantitative Approach to Envirinmental Plant Physiology”, Cambridge University Press, Cambridge, 1983.

[5] Evans, G. C., “The Quantitative Analysis of Plant Growth”, Blackwell Scientific, Oxford, 1972.

[6] Charles-Edwards, D. A., “The Mathematics of Photosynthesis and Productivity”, Academic Press, 1981.

[7] Hesketh, J. D., Jones, J. W. (Eds), “Predicting Photosynthesis for Ecosystem Models”, Vols. 1 & 2. CRC Press, 1980.

第五章　生物系统分析

欧　阳　楷
（北京首都医学院）

一、生物系统的基本概念

自 1948 年维纳出版了《控制论——或动物体与机器中控制与联系的科学》以来，用系统论方法研究生物各部分的相互联系及其各级整体功能，已成为发展趋势，并取得了成功．进而应用于医学临床，也取得了良好的效果．本章介绍此一领域的基本概念与基本方法．

系统是由各个单元(部分组织)组成的整体，它们彼此之间相互联系，并以完成某种功能为其存在的条件．对这个“部分组织”应作广泛的理解．它可以是工业机器中的各个部件；也可以是生物体中的各个器官；甚至可以是社会中的各种职能机构．因此，系统的概念是一个抽象的、应用极为广泛的概念．用于工程中就是工程系统，用于生物就是生物系统，用于社会现象就是社会系统．

生物系统可以很大，也可以很小．大的系统可以包括有若干生物种群组成的生态系统、由数百亿神经细胞组成的神经系统；小的可以小到单个细胞的系统，以及生物分子构成的系统，它们都可成为生物系统研究的对象．而且大的系统可以由许多小的系统(称为子系统)构成，子系统也可以由更小的子系统构成，如此形成多级系统．系统内的相互制约与连

系也是上下左右交叉，构成一个复杂的连系网络．如生物体内神经系统控制各种生理系统及内分泌系统如循环系统、呼吸系统，及甲状腺素系统、肾上腺素系统等，这些系统本身又由若干器官构成，各个器官都由一定的组织，细胞构成，直至分子水平的子系统．我们根据系统具有一定功能的定义原则来划分系统内与系统外，也根据此原则来划分系统内的各个“部分组织”，而不完全根据解剖学构成来划分系统的构成．例如，在研究呼吸功能时，我们主要考虑肺器官，较少考虑骨骼、肠胃的影响．而在肺功能的研究中，如只考虑呼吸气流的状况及与肺器官的相互关系，则我们只将肺看作由肺泡到气管，分叉为 23 级的流体通路，而不考虑肺血流对其的关连．在考虑肺中气体交换时，则考虑肺中血流、气流及其交换，而不考虑肺中气管、支气管的结构，如此等等．与系统功能有关的列入系统内，关连较少的划到系统之外．甚至在系统内的各个部分组织的划分也是以功能为基础，所以功能观点是系统分析的首要观点．

系统的功能虽主要决定于系统内的各个部分组织及其相互关系，但系统外的各种作用对系统也有不可忽视的影响．为研究的方便，有时甚至要人为的施加影响，以便观察，所以系统与环境的关系可以分为三类：①输入；②输出；③干扰．其中输入与干扰都可以看作环境对系统的影响，输出可看作系统对环境的影响．为研究方便，也常把我们研究的变量作为输出，而不考虑它对外界的影响如何．

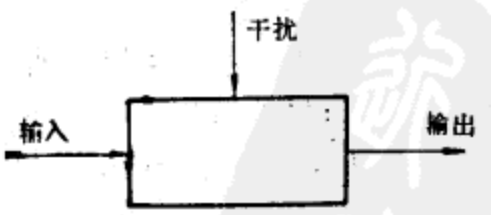


图 5.1

控制系统与自动控制系统是同义语，它们是和自动化的概念连系在一起的．有人理解控制系统为，不要人

参与的能自动完成某种功能的系统，这种理解是不严格的。因为，该系统可以没有人参与而又能完成某种功能，它必然是利用自然界的某种规律及该系统的巧妙组成而完成其功能的。推而广之，任何依靠自然规律、不要人参与而又能完成某种功能的系统都是自动控制系统。然而系统的巧妙组成、功能的繁简，是否有人参与，都不能构成控制系统的判据。应该是：**在一定的外部条件作用下，能作出反应，而且还能完成某种功能的系统称为控制系统。** 所以生物控制系统是生物系统中的一大类，但不是全体。例如研究瞳孔系统，它能在各种光照条件下保持投入到视网膜上的光通量小于或等于某个恒定值，因此它是控制系统。而与药物在人体内的分布及排泄情况有关的药物代谢系统就不是控制系统，因为它不能在干扰条件下（例如肾功能低下）维持其功能（如血药浓度的数值恒定），但就分析方法而言，在大多数情况下二者并无区别。

二、生物系统分析的研究方法

生物系统分析研究方法是用数学模型来描述生物系统的功能，因此数学方法是生物系统分析的基本方法。生物系统分析的研究方法用图 5.2 说明。

由图 5.2 可以看到，生物的系统研究是以数学模型为中心的。但是生物系统分析中的数学模型不等于数学问题，它与生物实际紧密相连，是受生物实际制约的。要在生物体进行实验和测试，就连较多使用数学方法的功能预报、诊断与治疗、进而控制，都离不开由生物具体情况提供解决问题的线索。至于系统辨识的实现，也只能在生物体上进行实验才有可能，所以生物系统分析以数学模型为中心，与生物实际密切相关。

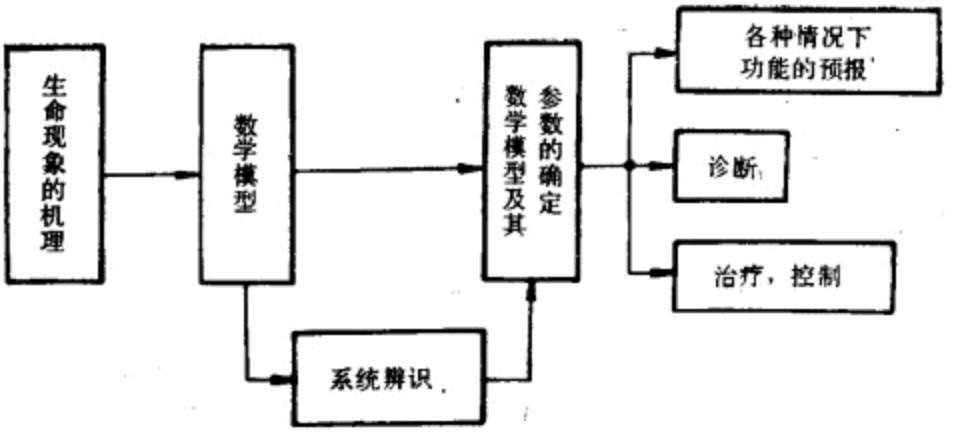


图 5.2

生物系统的数学模型是用数学方法描述生物的某种功能．由于生物体是宇宙间最为复杂的事物，因此要描述生物的功能就不得不采用较多的数学工具．有时，甚至找不到合适的数学工具，这就要求数学进一步发展．另一方面目前人们对生物体的了解还比较粗浅，有许多现象的本质还不清楚，因此用数学模型来描述时常常是片面的，即只能表示生物系统的某一功能或某一特性．要求全面理解并用数学模型来综合描述生物系统，就目前的科学水平来说为时过早．这就出现了一个生物系统常有多种数学模型，除了繁简不同外，还与各种数学模型仅能描述此系统的某一功能或特性有关，但它们都在为生理系统研究的进一步发展作出贡献．

生物系统分析中的功能观点，不但贯穿在系统的组成上，也贯穿在数学模型的建立与分析上，哪怕是近似的、片面的，但从功能上讲只要与生物实际相符合，这个数学模型就有意义，这个分析方法就是有效的．由此还可以引出功能模拟的概念：两个绝然不同的系统，但其数学模型相同，其功能与特点也必然相同．因此，不同学科中的借鉴、渗透就自然产生了，这正是生物系统分析学科发展的特点之一．

要指出，由于生物是复杂的，数学模型的建立不是一次成

功的，需要多次反复，多次修改，在与生物系统的紧密连系中不断完善起来.

从数学上看以数学模型为中心的生物系统分析，大致有三个组成部分：①数学模型的建立，相当于一套数学方程的建立. ②数学模型的求解，可以解决功能的预报、诊断与治疗、控制诸方面的问题. ③系统辨识，实质是数学方程的逆问题. 所以生物系统分析概括了数学应用于实际的各个方面，因此它包含着极为丰富的数学内容，更不用说在实际问题求解中必须要使用的计算机技术. 在某些生物问题的解决中还常常提出一些数学理论问题. 如生物系统的可辨识性问题就可以归结为微分方程逆问题的存在条件问题等等. 所以生物系统分析作为生物数学的分支也是有它的数学理论方面的内涵.

三、生物系统的数学模型及其分类

数学模型是生物系统分析的核心. 数学模型是建立在对生命机制有透彻理解的基础之上的，但数学方法也提供了某些生物系统数学模型建立的渠道. 本节介绍几种典型的生物系统数学模型的建立过程，并对数学模型作一简单的分类.

（一）半规管的数学模型

人体能在运动情况下自动保持平衡，就在于人体中的平

图 5.3

衡系统. 从生理解剖上看，人体的平衡系统构成如图 5.3.

人体在不平衡状态时，身体内的感受器会察觉此不平衡状态，并发送信号于中枢，中枢指挥肌肉骨骼系统(运动系统)调整人的姿态，以恢复人的平衡. 这个关系在人体的解剖与生理学中是已经弄清楚了的，但要建立这个系统的数学模型仍然有大量的工作要做，其中包括建立上述各环节的数学模型.

人体的不平衡感受器有好几种；除体感感受器外；最重要的是前庭器官，前庭器官包括角加速度感受器的半规管(左右耳中各有三个，以感受三个方向的角加速度)及线加速度感受器椭圆囊斑. 此处我们仅研究半规管的数学模型. 根据解剖学与生理学的知识，我们知道半规管的结构如图 5.4. 半规管的环形管内是淋巴液，在头部承受角加速度时，环形管有相应的角加速度的运动，管内的淋巴液与管壁之间将有相对运动，淋巴液在管内流动，撞击终帽使终帽产生偏角，因而刺激底下的纤毛细胞向中枢发出神经冲动. 所以半规管的作用可以看作：在输入角加速度时，终帽的偏转角度为输出的环节. 我们以头部的空间角度 (即半规管管壁的空间角坐标)为 ϕ，淋巴液的空间角坐标为 θ，则淋巴液上的受力有二：

图 5.4

(i) 淋巴液与环管管壁间的摩擦力，它正比于淋巴液与管壁间的相对速度，比例系数为 B：

$$B(\dot{\phi}-\dot{\theta})$$

(ii) 淋巴液运动撞击终帽，终帽偏后有反弹力，其大小正比于终帽的偏转角 ϕ，即正比于淋巴液与管壁间的相对位移，

K 为比例系数：

$$K(\phi - \theta)$$

根据牛顿第二定律，可以写出淋巴液的运动方程式如下：

$$B(\dot{\phi} - \dot{\theta}) + K(\phi - \theta) = J\ddot{\theta}$$

其中 $\ddot{\theta}$ 为淋巴液的角加速度，J 为转动惯量，而终帽的偏转角 ϕ 与淋巴液相对管道之角位移成正比，而有 $\phi = A(\phi - \theta)$，则：

$$J\ddot{\phi} + B\dot{\phi} + K\phi = (AJ)\ddot{\phi}$$

当半规管接受头部转动的角加速度 $\ddot{\phi}$ 信号，它的神经脉冲发放将是与 ϕ 角有关的另一环节，而半规管的输出 ϕ 角与输入 $\ddot{\phi}$ 的关系则满足上述方程．这就是半规管的数学模型，是一个二阶微分方程，我们常称为二阶系统．

由前述的半规管的数学模型的建立过程中可以看出，它是在解剖生理的基础上，用普适的自然定律(牛顿定律、弹性力、摩擦力的定律)推导出的数学模型．这就是数学模型建立的方法之一——推导法．

（二）前庭视动系统的数学模型

前面我们研究了半规管的数学模型．它仅是人体平衡系统的一个环节．此处我们研究人体平衡系统的一个子系统——前庭视动系统的数学模型，由此引出生物系统数学模型的两个重要概念：方框图与非线性环节．

前庭视动系统的解剖生理基础如图 5.5 所示．

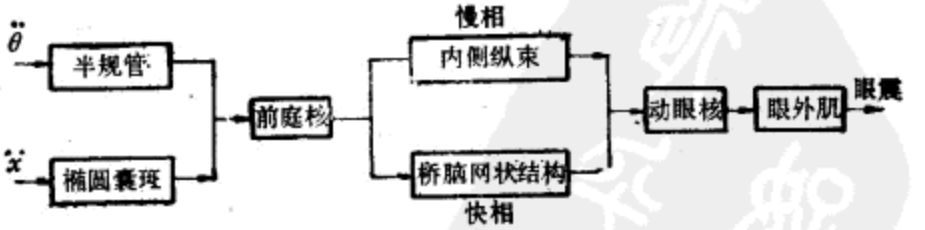


图 5.5

人体的不平衡状况(角加速度 $\ddot{\theta}$、线加速度 $\ddot{x}$)由半规管及椭圆囊斑感受,经神经传导至脑干中的前庭核,除传导到大脑以调整体态外,还由两条道路(内侧纵束、桥脑网状结构)影响动眼核,指挥眼肌使眼球运动,在一定的刺激条件下会产生眼震波如图 5.6 所示.

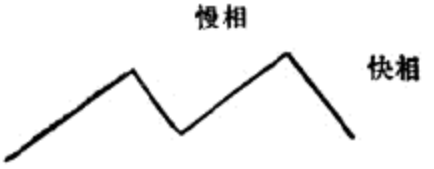


图 5.6

由于前庭器官、大脑、脑干等部位对人体的运动功能有很大影响,反过来,研究运动系统的状况也是研究脑工作状况的信息来源,因此,做了许多工作来建立此系统的数学模型,现介绍其中的一种.

(i) 半规管接受加速度 $\ddot{\theta}$ 的刺激, 椭圆囊接受线加速度的刺激,它们的传递函数可以表示如下:

$$\text{半规管:}\ \frac{a(1+T_1 s)}{(1+T_2 s)(1+T_3 s)}$$

$$\text{椭圆囊:}\ \frac{b(1+T_1' s)\cos\phi}{(1+T_2' s)(1+T_3' s)}$$

其中 ϕ 是线加速度与椭圆囊水平线之夹角.

(ii) 由半规管受刺激 $\ddot{\theta}$ 的输出 w_c 和椭圆囊受刺激 $\ddot{x}$ 的输出 w_m 在前庭核中合成系统信号 w_1,由 w_1 经信息变换即可得眼位的慢相运动. 其中应加神经系统的惯性. $k_0/(1+T_0 s)$,

快相发生的机制目前还不清楚, 但生理实验可以设想出快慢相的功能如下: 快相仅在慢相速度超过阈值方才发生;快相接通时慢相断开,慢相接通时快相断开;快相的眼动速度可看作有一定宽度及幅度的脉冲;在眼动速度大于阈值时,快相脉冲将不停的依次发放. 满足这样条件的模型可以有多种,图 5.7 是其中的一种.

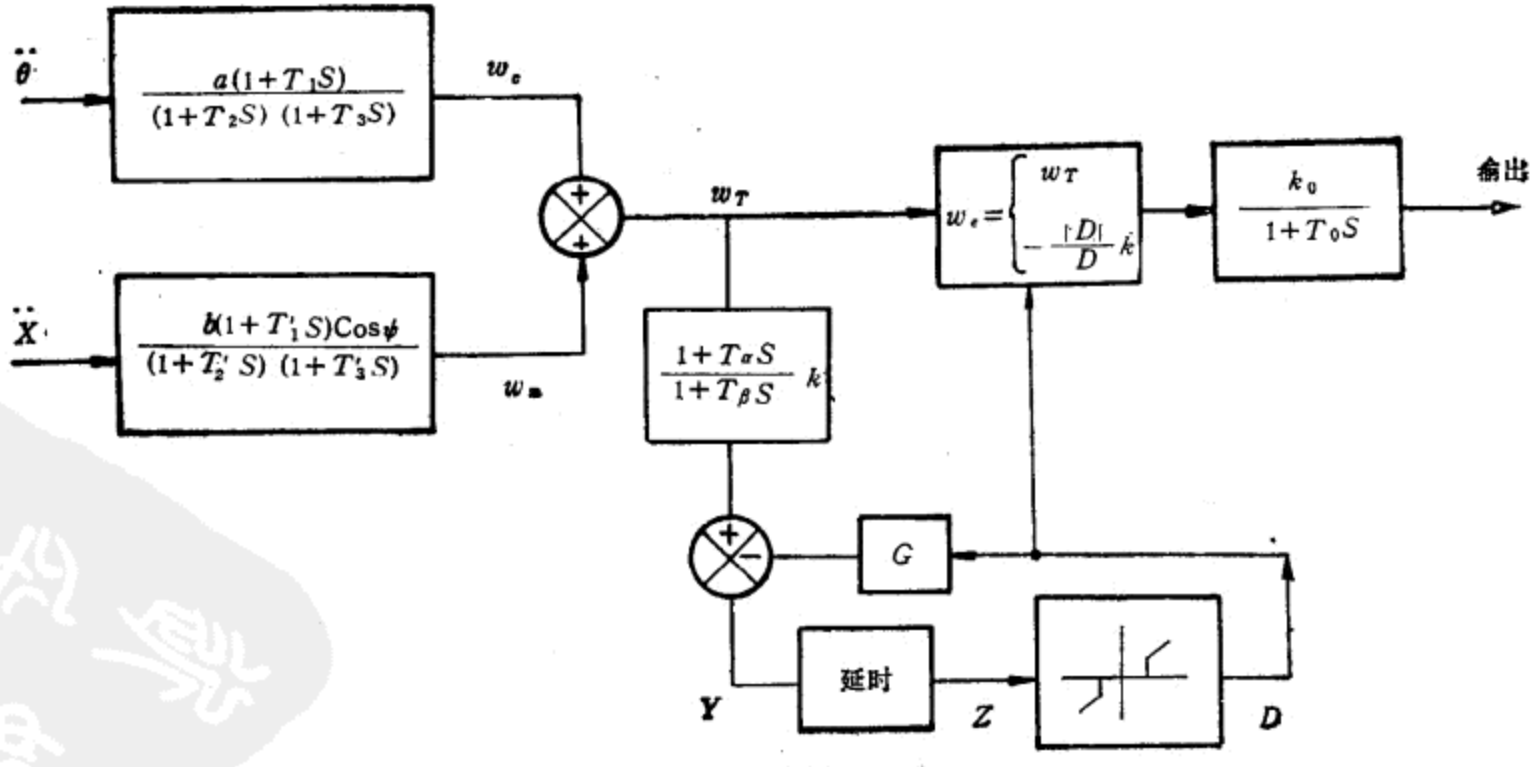

$\ddot{\theta}$
$\frac{a(1+T_1S)}{(1+T_2S)\ (1+T_3S)}$
w_c
$\ddot{X}$
$\frac{b(1+T_1'S)\cos\psi}{(1+T_2'S)\ (1+T_3'S)}$
w_m
w_T
$w_c=\begin{cases} w_T \\ -\frac{|D|}{D}k \end{cases}$
$\frac{k_0}{1+T_0S}$
输出
$\frac{1+T_\alpha S}{1+T_\beta S}k$
G
延时
Y
Z
D

图 5.7

在快相支路中增加一个相位校正环节，$(1+T_{\alpha}s)/(1+T_{\beta}s)$，可以提高模型的准确程度，如图 5.8 所示.

由上述讨论所获的数学模型从方法论上给我们以下几点启示：

(i) 生物系统构成的各环节(从解剖上看) 如果其机理比

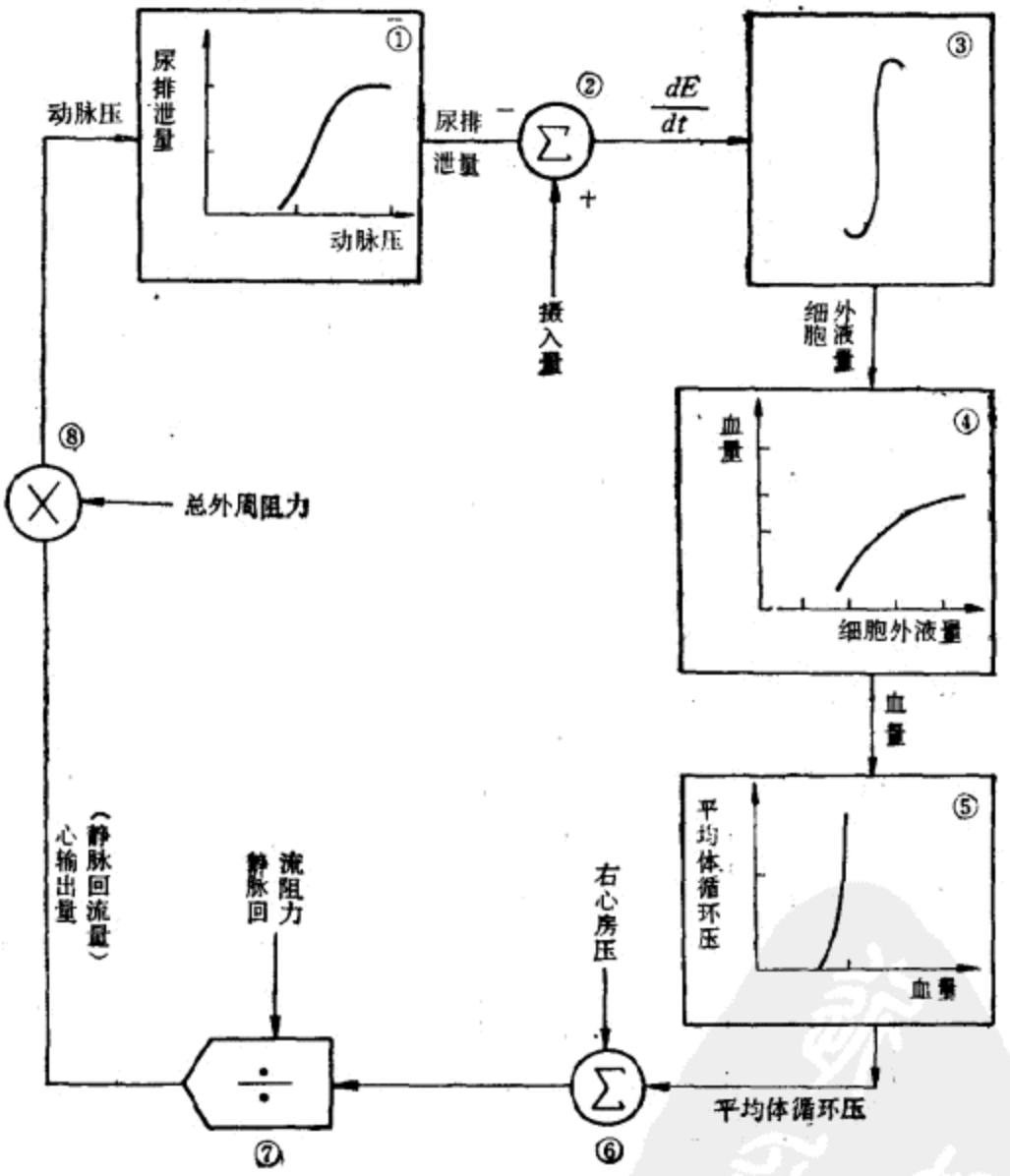


图 5.8

较清楚，则可用推导方法建立它的数学模型；如果不清楚，则可用实验找到的系统工作特点建立系统的**功能性模型**，如前庭视动系统就是一例．这类数学模型的各环节不能与系统的各解剖生理环节相对应，而且其工作机理也与实际生物系统的工作机理不同，但从功能上是相似的，虽然不是唯一的，因此仍然有一定的意义．况且它常常是对该生物系统作进一步的系统分析以至于进一步的生物研究的基础．

(ii) 功能性数学模型通常用方框图按一定方式组成．为了对这类数学模型进行分析和功能预报，必须发展出由方框图建立总系统的算法．这对于线性系统，且各环节都用传递函数表示的算法已经建立，但在一般情况下，最理想的算法可能还是利用计算机编制的相应程序．它能较快而又省力的完成预定的任务，但是不便对系统作全面的理论的分析．

(iii) 在功能性数学模型的方框图中有一些环节是非线性环节，它们可以用数学方程来描述的较少，一般用用输入-输出关系来描述，有时必须用实验数据来表示其输入-输出关系，这些都是常见的．

（三）体液量—血压调节系统的数学模型

这是循环系统的心输出量调节系统，是总循环系统的一个子系统，它的各个方框中有许多是用实验获得的数据来表示，如图 5.8 所示．

图 5.8 内①表示动脉压对肾脏排泄量的影响．由实验可知：动脉压增加时肾排泄量显著增加，动脉压从正常值 100 mmHg 上升到 200mmHg 时肾排泄量增加 6 倍．②表示输入液量减去肾排泄量及其他途径的排出液量（图上未表示），输出是细胞外液量的变化率 (dE/dt)．③表示对细胞外液量变化率进行积分，输出为体内细胞外液量的瞬时值．dE/dt 为正

时，细胞外液增加，dE/dt 为负值时，细胞外液量减少，dE/dt 为零时，细胞外液量稳定不变化．④表示由实验得到的细胞外液量与总血量的关系．由图可以看出，细胞外液量增加到22L时，血量增加到7L的临界值，如细胞外液量再增加，血量将不再明显增加，液体聚集于组织间隙中．⑤表示血量与平均循环压的关系，它们也是非线性关系．⑥表示由平均体循环压减右心房压就获得静脉回流压力梯度．⑦表示在一定范围内静脉回流量与静脉回流压力梯度成比例，比例系数就是静脉回流阻力，而静脉回流量就是心输出量，这是假定进入右心房的血都能排出．⑧是表示心输出量与动脉压之间也是比例关系，比值为总外周阻力．这个模型除了众所周知的一些简单关系外，其主要的各变量的关系都是用实验数据表示，所以可以称为用实验数据表示的数学模型．

这类数学模型的一个重要特点是：用实验数据表示的关系是在稳态条件下测定的，因此整个数学模型无法仔细地考虑系统的动态变化，但在静态分析方面却是简捷明瞭的．例如上述模型可以获得在输血时循环系统的各种反应，外周阻力变化时的反应等等，还可以看出肌体循环系统作为控制系统的调节功能，也可以利用计算机对其作定量计算，以获得其变化规律，因此在生物系统中使用实验数据表示的数学模型是很广泛的．

（四）黑箱系统的数学模型

生物系统是极其复杂的，前面三种从生物体的解剖构成或机理或实验数据来建立数学模型，有时是十分困难的，甚至是不可能的．因此把生物系统看一个打不开的、也就不可能了解它的内部结构的黑箱，我们只从这个系统的输入输出的关系上来研究系统的功能，特别是只关心系统的整体功能

(包括功能预报)及其对系统外的影响，而不关心系统内的变异引起系统的变化(诊断)时，这个方法是特别有用的，目前黑箱方法已成为生物系统研究的主要方法之一.

黑箱系统的数学模型通常用冲击响应 [$h(t)$]或频率特性 [$G(j\omega)$] 来表示，这两个概念是由线性系统中引出来的（见下一节).目前正向非线性等较复杂的情况发展，带来了大量的数学理论问题有待解决.

实际生物系统被真正看作黑箱是不多的，对于被研究的系统我们或多或少总有些知识，这类系统我们称为灰箱. 这些知识对于被研究的问题来看是不够，但在灰箱的研究中，利用已知的以及别的已被研究得较为成功的知识是有利的.

（五）生物系统数学模型的分类

这里我们对生物系统的数学模型作一简单的分类，以介绍生物系统分析涉及的广阔的数学领域.

1. 线性系统与非线性系统

线性系统是系统的数学模型满足叠加原理者.

非线性系统是系统的数学模型不满足叠加原理或其中包含非线性环节者.

2. 常系数系统与变系数系统

常系数系统又称定常系统;变系数系统又称时变系统，它的特点是数学模型中的参数是随时间变化的，这是与定常系统的区别所在.

3. 分布参数系统与集中参数系统

集中参数系统是系统数学模型中的变量和参数与空间位置无关，系统方程常为微分方程.

分布参数系统数学模型中的变量与参数是空间位置（坐标 X, Y, Z)的函数，因此系统方程常用偏微分方程.

4. 连续系统与离散系统

连续系统的输入输出信号均为连续量，而且系统内的连系也是连续函数.

离散系统的输入或输出或系统中的一个或多个变量，其变化只发生在特定的瞬时(采样时间)，其他时间(采样瞬时之间)变量保持常数或无定义.

数字系统就是系统中的各变量采用数字形式，它适合于计算机计算，它必然是离散系统.

5. 确定性系统与随机系统

确定性系统是在确定的输入信号下，系统的结构与参数是确定的，输出也是确定的系统.

随机系统是系统的输入输出及干扰有不确定的随机因素，有时系统本身也带有某种随机性，就生物系统本身而言，它应该是随机系统，但在很多情况下按确定性系统来研究，其结果也常常令人满意.

6. 单变量系统与多变量系统

这是按输入或输出信号的多少来划分的，而不是按系统内部相互联系的变量多少来划分的.

四、生物系统分析的方法

(一) 时 域 分 析

生物系统的数学模型一般可以表示为一组方程. 直接用解方程的方法来求取系统的性能时，其自变量一般是时间，所以此方法称时域分析. 众所周知，微分方程在线性常系数齐次情况下有一般解法，非齐次的就比较麻烦了，更不用说非线性了，所以时域分析需要一种简便的分析方法，这就是拉普拉斯变换. 这种方法对线性定常系统的数学模型是很方便的，

因此我们就以线性定常系统为对象来讨论，当然在适当的条件下它能推广到更广阔的应用领域中去.

1. 拉普拉斯变换与传递函数

拉普拉斯(简称拉氏)变换实质上是由实函数集到复函数集的一种映射，其映射关系为:

$$F(s)=\int_0^\infty e^{-st}f(t)dt$$

当然为使积分存在，$[f(t)]$ 集合应满足狄氏条件. 可以证明，在这样的变换下具有如下性质:

i 线性定理

$$L\{a_1f_1(t)+a_2f_2(t)+\cdots+a_nf_n(t)\}$$
$$=a_1F_1(s)+a_2F_2(s)+\cdots+a_nF_n(s).$$

其中 $L\{\ \ \}$ 表示对 $\{\}$ 内的函数作拉氏变换，$F_1(s)$，$F_2(s),\cdots F_n(s)$ 是 $f_1(t)$，$f_2(t)\cdots f_n(t)$ 变换后函数.

下面皆用这样的表示形式:

ii 平移定理(滞后定理)

$$L\{f(t-a)\}=e^{-as}F(s)$$

iii 衰减定理

$$L\{e^{\pm at}f(t)\}=F(s\pm a)$$

iv 相似定理

$$L\left\{f\left(\frac{t}{a}\right)\right\}=aF(as)$$

v 微分定理

$$L\left\{\frac{df(t)}{dt}\right\}=sF(s)-f(0)\qquad f(0)=f(t)\text{的初值}$$

$$L\left\{\frac{d^nf(t)}{dt^n}\right\}=s^nF(s)-\sum_{k=1}^{n}f^{(k-1)}(0)s^{n-k}$$

vi 积分定理

$$L\left\{\int f(t)dt\right\} = \frac{1}{s}F(s) + \frac{1}{s}f^{-1}(0)$$

其中 $f^{-1}(0) = \int f(t)dt\Big|_{t=0}$

$$L\left\{\underbrace{\int\cdots\int}_{n\text{重}} f(t)(dt)^n\right\} = \frac{F(s)}{s^n} + \sum_{k=1}^{n}\frac{f^{(-k)}(0)}{s^{n-k+1}}$$

vii 初值定理

$$\lim_{s\to\infty} sF(s) = f(0_+)$$

viii 终值定理

$$\lim_{t\to\infty} f(t) = \lim_{s\to 0} sF(s)$$

由这些性质可以看出时间域的微分方程，经过拉氏变换转换为 s 域的代数方程，解得 s 域的代数方程后，即可用逆拉氏变换求得时间域中待求的函数：

$$f(t) = \frac{1}{2\pi j}\int_{\beta-j\infty}^{\beta+j\infty} F(s)e^{st}ds$$

β 为包括 $F(s)$ 中所有奇点的圆弧半径，一般情况下此积分计算复杂，实际上如同积分表一样有详细的拉氏变换表以供查用。现以线性定常系统为例来说明拉氏变换的用法。

$$\frac{d^n x(t)}{dt^n} + a_1\frac{d^{n-1}x(t)}{dt^{n-1}} + \cdots + a_{n-1}\frac{dx(t)}{dt} + a_n x(t)$$

$$= b_0\frac{d^m f(t)}{dt^m} + b_1\frac{d^{m-1}f_1(t)}{dt^{m-1}} + \cdots + b_{m-1}\frac{df(t)}{dt} + b_m f(t)$$

初值条件全为零

令 $L\{x(t)\} = x(s)$

假设 $L\{f(t)\} = F(s) =$ 代数多项式

则上述的线性定常系统的解可写为：

$$x(s) = \frac{b_0 s^m + b_1 s^{m-1} + \cdots + b_{m-1}s + b_m}{s^n + a_1 s^{n-1} + \cdots + a_{n-1}s + a_n} \qquad n > m$$

$$= \frac{Q_1}{s+p_1} + \frac{Q_2}{s+p_2} + \cdots + \frac{Q_n}{s+p_n}$$

其中（$p_1 \cdots p_n$）为分母多项式的特征根。

$$Q_k = \left.\frac{\text{分子}}{\frac{d}{ds}(\text{分母})}\right|_{s=-p_k}$$

作拉氏反变换而有：

$$x(t) = \sum_{k=1}^{n} Q_k e^{-p_k t}$$

因此解微分方程问题变为解代数方程，使问题大为简便，但上述假定 $F(s)$ 为多项式是不必要的，因为 $F(s)$ 不是多项式，问题依然可解决如下：

$$\text{设：}\ \frac{d^n x(t)}{dt^n} + a_1 \frac{d^{n-1}x(t)}{dt^{n-1}} + \cdots + a_{n-1}\frac{dx(t)}{dt} + a_n x(t)$$

$$= b_0 \frac{d^m f(t)}{dt^m} + b_1 \frac{d^{m-1}f(t)}{dt^{m-1}} + \cdots$$

$$+ b_{m-1}\frac{df(t)}{dt} + b_m f(t)$$

初值条件全为零，则有

$$x(s) = \frac{b_0 s^m + b_1 s^{m-1} + \cdots + b_{m-1}s + b_m}{s^n + a_1 s^{n-1} + \cdots + a_{n-1}s + a_n} \cdot F(s)$$

$$= G(s) \cdot F(s)$$

$$G(s) = \frac{b_0 s^m + b_1 s^{m-1} + \cdots + b_{m-1}s + b_m}{s^n + a_1 s^{n-1} + \cdots + a_{n-1}s + a_n} = \frac{x(s)}{F(s)}$$

$$= \text{传递函数} = \frac{\text{输出的拉氏变换}}{\text{输入的拉氏变换}}$$

这是零初条件下定义的一个函数，我们称为传递函数。不但可以由输入通过它决定输出，而且由于它是由系统的结构及其参数所决定的，与输入输出无关的，只取决于系统的本身，

因而可以通过它研究系统的性能，成为生物系统的数学模型表示方法之一.

2. 典型输入与典型环节

用拉氏变换分析生物系统固然可行，但计算很繁，有时也是不必要的，因此我们常用典型输入与典型环节的方法. 所谓典型输入是指输入函数为下列形式：

冲击输入	$F(s)=1$	$f(t)=\delta(t)$	积分 ↓ 微分 ↑
阶跃输入	$F(s)=\frac{1}{s}$	$f(t)=u(t)$	
斜坡输入	$F(s)=\frac{1}{s^2}$	$f(t)=t$	
加速度输入	$F(s)=\frac{1}{s^3}$	$f(t)=t^2$	
正弦输入	$F(s)=\frac{w}{s^2+w^2}$	$f(t)=\sin wt$	
余弦输入	$F(s)=\frac{s}{s^2+w^2}$	$f(t)=\cos wt$	

这些典型信号实质上就是两类，一类是冲击输入，一类是正弦输入. 用典型信号作输入时，其输出的形式较为简单，易于计算. 冲击输入下的输出求出后，其任意输入下的输出可由卷积计算求得. 而正弦输入下的输出可以引入频率特性的概念，这都是对分析生物系统的性能大有好处的. 此外用典型输入作为生物系统的测试方法及参数辨识方法也是很有用的.

线性定常系统的传递函数是一有理分式，分子分母都是复变量 s 的多项式，按代数定理，多项式的复根应是成对出现，因此传递函数可以写成以下形式：

$$G(s)=K\frac{(s+Z_1)(s+Z_2)\cdots(ls^2+ms+n)\cdots}{(s+p_1)(s+p_2)\cdots(as^2+bs+c)\cdots}$$

$$= K\left[\frac{Q_1}{s+p_1}+\frac{Q_2}{s+p_2}+\cdots+\frac{Q(s)}{as^2+bs+c}+\cdots\right]$$

Z 称为零点，p 称为极点，所以线性定常系统的传递函数可以分解为下列八种典型环节：

(i) 放大环节 $G(s)=K$

(ii) 积分环节 $G(s)=\frac{1}{s}$

(iii) 微分环节 $G(s)=s$

(iv) 一阶微分环节 $G(s)=(s+Z)=(Ts+1)\frac{1}{T}$

$T=\frac{1}{Z}$

(v) 二阶微分环节 $G(s)=ls^2+ms+n$

(vi) 慢性环节(一阶系统)$G(s)=\frac{1}{s+p}=\frac{1}{Ts+1}\cdot T$

$T=\frac{1}{p}$

(vii) 振荡环节（二阶系统）$G(s)=\frac{1}{as^2+bs+c}=$

$\frac{\omega_n^2}{s^2+2\xi\omega_n s+\omega_n^2}\cdot\frac{1}{c}$　　$\omega_n=\sqrt{\frac{b}{c}}$　$\xi=\frac{b}{2\sqrt{ac}}$

(viii) 延迟环节 $G(s)=e^{-Ts}$

任何线性定常系统都可由这 8 种典型环节以适当的联结方式构成，为此需要发展由方块图（每个方块代表一种环节）构成系统的算法。当然，在生物系统的构成中各个部分的传递函数已知时，也可以用此运算方法构成系统的数学模型，而每个环节都考虑由此 8 种典型环节组成时，可以简化生物系统的分析。因此典型环节及方框图的算法是生物系统分析的重要方法之一，从方法学上讲这个思想可以在一定条件下推

广到非线性系统中去。

3. 冲击响应、卷积——黑箱的时域数学模型

我们考虑一个黑箱系统，其传递函数用 $G(s)$ 表示，但是其表达式未知时，设输入函数 $f(t)$ 为 $\delta(t)$，则有

$$L[\delta(t)] = 1 = F(s)$$
$$x(s) = G(s)F(s) = G(s)$$
$$x(t) = L^{-1}[G(s)] = h(t)$$

所以测出此黑箱系统的输出 $x(t) = h(t)$ 就是传递函数的时域表达式，称为冲击响应，它与传递函数是一拉氏变换对，因此可以用 $h(t)$ 冲击响应作为黑箱系统的数学模型。

在已知黑箱系统的冲击响应时，任意输入下的输出可以用卷积表示

$$x(t) = \int_0^\infty f(\tau) \cdot h(t-\tau)d\tau$$

由此对系统作各种研究就有基础了。

要指出，以上讨论是以线性系统为基础的，对于非线性的黑箱系统的数学模型只用冲击响应就不够了。办法之一就是除 $h(t)$ 外还要用高阶维纳核来表示，而其系统的预报可用 Volterra-Wiener 级数来表示，它们的测定与计算就要复杂多了，可参阅[9]。

（二）频域分析

频域分析是不同于时域分析的另一种方法，它将系统置于正弦输入之下，以不同频率正弦输入时的输出特点来研究生物系统，在有些情况下，确有方便之处。

1. 频率特性

考虑线性定常系统，其传递函数为 $G(s)$，输入为正弦函数时

$$f(t) = A\sin\omega t \quad F(s) = \frac{\omega A}{s^2+\omega^2}$$

则输出为:

$$x(s) = G(s)\cdot F(s) = G(s)\frac{\omega A}{s^2+\omega^2} = \frac{a}{s+j\omega} + \frac{\bar{a}}{s-j\omega} + \frac{Q_1}{s+s_1} + \frac{Q_2}{s+s_2} + \cdots + \frac{Q_n}{s+s_n}$$

其中 $(s_1\cdots s_n)$ 是 $G(s)$ 的极点，$(a, \bar{a}Q_1\cdots Q_n)$ 是待定的系数。假定此系统是稳定的，也就是 $(s_1\cdots s_n)$ 具有负实部，在系统动态过程结束后，相应的各项都应衰减到零，则稳态时的输出:

$$x(t) = ae^{-j\omega t} + \bar{a}e^{+j\omega t} + Q_1e^{-s_1t} + \cdots + Q_ne^{-s_nt}$$
$$= ae^{-j\omega t} + \bar{a}e^{+j\omega t}$$

$$a = G(s)\frac{\omega A}{s^2+\omega^2}\cdot(s+j\omega)\Big|_{s=-j\omega} = \frac{AG(-j\omega)}{-2j}$$

$$\bar{a} = G(s)\frac{\omega A}{s^2+\omega^2}(s-j\omega)\Big|_{s=j\omega} = \frac{AG(-j\omega)}{2j}$$

$$G(j\omega) = |G(j\omega)|e^{j\phi(\omega)}$$

$$G(-j\omega) = |G(j\omega)|e^{-j\phi(\omega)}$$

$$x(t) = A|G(j\omega)|\cdot\frac{1}{2j}[e^{j(\omega t+\phi(\omega))} - e^{-j(\omega t+\phi(\omega))}]$$

$$= A|G(j\omega)|\sin[\omega t+\phi(\omega)]$$

$$= X\sin[\omega t+\phi(\omega)]$$

可以看出，稳定的线性定常系统在输入为正弦时、输出在稳态时也是正弦函数，频率相同，幅值差了 $|G(j\omega)|$ 倍。相角移动了 $\phi(\omega)$。因此：幅频特性为系统输入为正弦时，稳态情况下，输出与输入幅值的比值随频率变化的关系

$$\frac{X}{A} = |G(j\omega)|$$

相频特性为系统输入为正弦时，稳态情况下，输出与输入之相角差随频率变化的关系

$$\phi(\omega)=\frac{\underline{/x(t)}}{\underline{/f(t)}}$$

幅频特性与相频特性都取决于 $G(j\omega)$，因此 $G(j\omega)$ 称为系统的频率特性，而用频率特性分析系统的方法称为频域方法。

2. 黑箱的频率特性

如果系统的结构不知道，可以用实验方法（输入不同频率的正弦函数，测定稳态输出）求得系统的频率特性，因此它也可以用来表示黑箱系统的数学模型，它与冲击响应 $h(t)$ 是完全等效、可以互换的。

$$G(j\omega)=\int_0^{\infty}h(t)e^{-j\omega t}dt$$

$$h(t)=\frac{1}{2\pi j}\int_{c+j\infty}^{c+j\infty}G(j\omega)e^{j\omega t}d(j\omega)$$

在已知 $h(t)$ 的实验数值（离散点），可以将上式松弛为有限级数进行近似计算，以及得系统的频率特性。

以上推导是在线性情况下进行的，在非线性系统中只能作近似应用，这是应该予以注意的。

3. 频率特性的表示方法

频率特性是复数，有三种方法表示：

(i) 极坐标图（Nyquist 图）

$$G(j\omega)=|G(j\omega)|\underline{/\phi(\omega)}$$

$$\phi(\omega)=\underline{/G(j\omega)}$$

它可以用幅角与相角表示，也可以用虚部实部表示（图 5.9）。

(ii) 对数坐标图（Bode 图）

$$L(\omega)=20\log|G(j\omega)|$$

$$\phi(\omega)=\underline{/G(j\omega)}$$

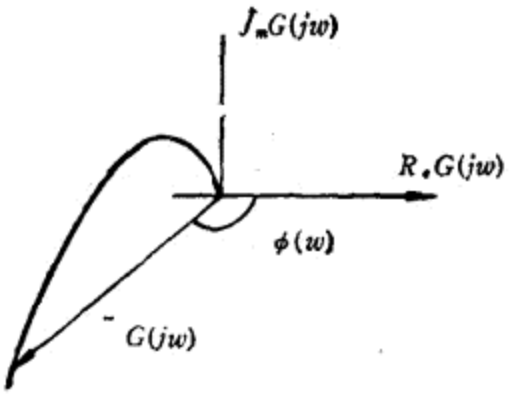


图 5.9 （图内 w 应为 ω）

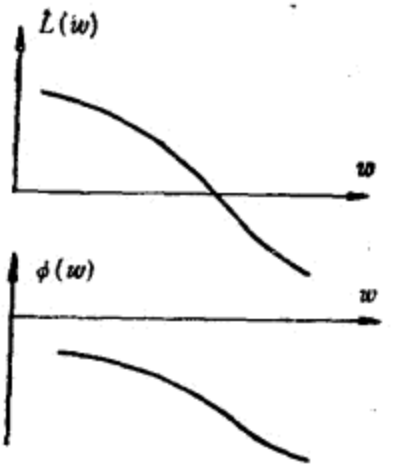


图 5.10

它是用幅频特性及相频特性两个图来联合表示(图 5.10)，而幅值的数值是取对数后的值，单位为分贝.

(iii) 对数幅-相图 (Nichols 图)

$$|G(j\omega)| \sim \phi(\omega)$$

它是以幅值(取对数)和幅角为坐标，以频率 ω 为参变量的图形(图 5.11). 此三种方法都可以表示频率特性，都能用来分析系统的性能.

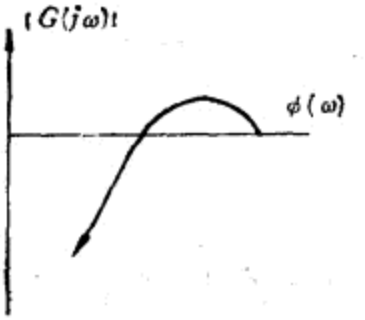


图 5.11

4. 脑缺血系统的稳定问题

大脑的代谢率很高，耗氧量大. 大脑细胞对供氧不足极为敏感，如因某种原因使脑中贯流血压下降，脑中缺氧，脑缺血系统能调节血压急剧增高，以改善大脑供氧状况. 但脑血压低于某一数值时 (如 30mm Hg)，血压不是急剧增高，而产生动脉压振荡，这是生理学难以解释的.

如果把脑缺血系统看成控制系统，为简单计，其数学模型可看作线性定常系统，其传递函数必为一有理分式. 由时域

分析可知，在某种刺激下，其输出将包括若干个 $e^{-p_i t}$ 形式的项，而 $-p_i$ 为传递函数的极点，$-p_i = \alpha + j\beta$ 是复数。要使系统在刺激下能进入稳态，则 $-p_i$ 一定不能有正实部，即 $\alpha < 0$ 为稳定的条件，而 $\alpha = 0$ 则表示系统将是持续振荡，$\alpha > 0$ 将会发生不稳定，所以脑缺血调节系统产生振荡的一个可能原因是：系统传递函数的极点在相应的条件下已不能保证具有负实部，为证实这点，需要对此系统作具体计算，找它的稳定条件。由于脑缺血系统的生理性的数学模型尚未建立，用时域分析方法证实上述看法尚有困难，但是频域分析中可以证明下列判据（Nyquist 判据）：

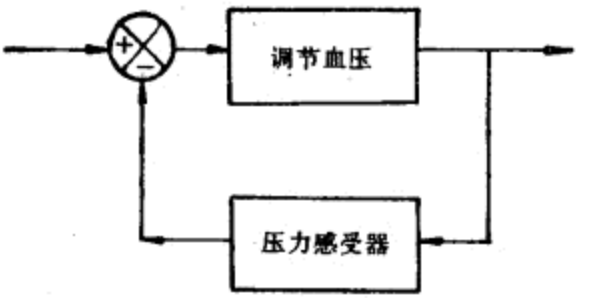


图 5.12

如果系统是开环稳定，而且闭环也是稳定的，那么开环时的频率特性的 Nyquist 图不能包围复平面上的 $(-1, j_0)$ 点，经过 $(-1, j_0)$ 点是临界状况。

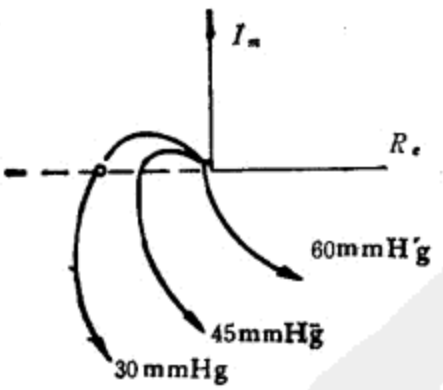


图 5.13

脑缺血系统是一以压力感受器为反馈的闭环系统（图 5.12），在脑血压不太低时是正常的，脑血压很低时就出现振荡，因此可以做此系统的开环频率特性来验证上述看法是否正确，用两只狗做交叉搭桥的循环实验并使系统在某点断开，

循环系统中串入正弦血压调节器以输入正弦信号，在脑血压取不同数值时，取其频率特性的 Nyquist 图．实验证明，在脑血压为 30mmHg 时，开环系统的频率特性的 Nyquist 图正好经过 $(-1, j_0)$点，动脉血压开始振荡，由此频域分析方法证实了上述看法是正确的(图 5.13)．

五、状态变量法在生物系统中的应用

现代控制理论中的状态变量法在生物系统的研究中应用得很广泛，这是因为利用状态变量法建立生物系统的数学模型比较方便，系统的计算与分析比较规范，便于建立计算机程序，而且还能由此实现人为的对生物系统的最佳控制，这是近年来颇引人注目的领域．

(一) 状态变量与状态方程

为介绍状态变量法及其在生物系统数学模型建立中的作用，我们用房室模型系统为例来说明，这是研究用消炎痛治疗眼科炎症时药物在眼中各部分的分布情况．我们用二房室系统(图 5.14)来近似实际的眼球结构：中央室代表房水，外周室综合代表虹膜、睫状体、晶体、玻璃体等．消炎痛透过角膜渗入房水，由房水向外周扩散，这种给药方式的输入函数与系

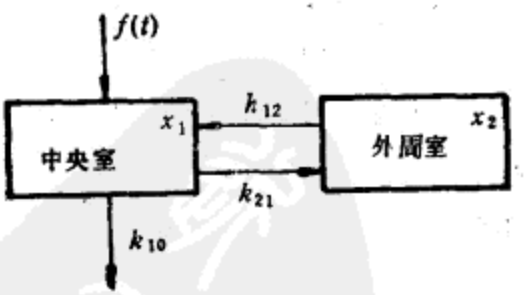


图 5.14

统数学模型如下：

$$\left.\begin{aligned} f(t) &= x_0 e^{-k_a t} \cdot k_a \\ \frac{dx_1}{dt} &= k_{21}x_2 - x_{12}x_1 - k_{10}x_1 + f(t) \\ \frac{dx_2}{dt} &= k_{12}x_1 - k_{21}x_2 \end{aligned}\right\}(x)$$

这一组方程可以写成矩阵形式

$$\begin{bmatrix} \dot{x}_1 \\ \dot{x}_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -(k_{12}+k_0) & k_{21} \\ k_{12} & -k_{21} \end{bmatrix}\begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} f(t) \\ 0 \end{bmatrix}$$

由于我们可以定义

$$X = \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \end{bmatrix} \quad \frac{dX}{dt} = \begin{bmatrix} \dot{x}_1 \\ \dot{x}_2 \end{bmatrix} A = \begin{bmatrix} -(k_{12}+k_0) & k_{21} \\ k_{12} & -k_{21} \end{bmatrix}$$

$$B = \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \end{bmatrix}$$

则有

$$\frac{dX}{dt} = AX + Bf(t)$$

其中X称为状态向量，它是由系统内一组数量为最少、相互独立、而其瞬时值又能表征系统状态的变量组成。由状态变量表示的数学模型叫状态方程。由状态变量来分析生物系统的性能叫状态变量法。由此例还可以看出数学模型用微分方程表示与用状态变量表示是一致的。这不是个别的现象，而是一般情况，可以用数学证明。

用状态变量表示数学模型不仅是线性定常系统，在非线性、变系数、多输入时也是可行的，而且方便。例如，血糖系统中考虑血糖（x_1）与胰岛素（x_2）二种物质，各物质都作单室模型，则有状态方程如下：

$$\frac{dx_1}{dt} = -a_{11}x_1 - a_{12}x_1x_2 + Q + f(t) + m(x_1 - x_{10})$$

$$\frac{dx_2}{dt} = -a_{21}x_2 + a_{22}(x_1 - x'_{10})$$

其中 a_{11} 与 a_{21} 表示 x_1 与 x_2 本身的消除有关的系数，a_{12} 与 a_{21} 表示血糖受胰岛素控制的消除与胰岛素受血糖刺激的分泌（x'_{10} 表示其阈值），$m(x_1 - x_{10})$ 表示血糖超过阈值后的肾排泄，$f(t)$为葡萄糖的输入，Q 为肝糖转换率．由此获得非线性状态方程是较为方便的，而且用它来预报耐糖试验下各种血糖不正常疾病时的血糖变化趋势与试验较为符合．

在一般情况下，线性定常系统的状态方程为

$$\frac{dX}{dt} = AX + Bu$$

其中 X 为 n 元状态变量构成的向量，A 为 $n \times n$ 的系数矩阵，u 为 m 元输入函数向量，B 为 $n \times m$ 的系数矩阵．在某种情况下，我们还要一个输出方程

$$Y = CX + Du$$

其中 Y 为输出向量．CD 都是系数矩阵，如果 $CDAB$ 为时间函数的系数矩阵，那就是变系数系统了．

（二）状态方程的计算方法

1. 线性变换法

由线性代数的理论可知，在一定条件下，存在一组线性变换

$$X = PX'$$

即有

$$\dot{X} = P\dot{X}'$$

代入状态方程中去得到

$$\dot{X}' = A'X' + B'u$$

其中

$$A' = P^{-1}AP \qquad B' = P^{-1}B$$

这就是说：如果系数矩阵 A 可以找到一个相似变换 $P^{-1}AP$，

使 A' 为对角形，即各状态变量间是没有耦合的．那么可以直接解出 X' 来，再作反变换即可求出 X 来．

$$\frac{d}{dt}\begin{bmatrix} x_1' \\ x_2' \\ \vdots \\ x_n' \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} a_{11}' & & 0 \\ & \ddots & \\ 0 & & a_{nn}' \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1' \\ x_2' \\ \vdots \\ x_n' \end{bmatrix} + B'u$$

而线性代数的 Jordan 大定理指出，系数矩阵 A 在相似变换下总能化成 Jordan 标准形．如 A 的特征根中没有重根，则 Jordan 标准形就是对角形，对角线上的元素即为特征根． 剩下的问题就是计算机的程序了，如果 A 的特征根中有重根，这就是 Jordan 块问题，也有相应的处理办法，不再赘述．

2. 状态转移法

我们可以证明，状态方程

$$\frac{dX}{dt} = AX + Bu(t) \qquad X|_{t=t_0} = X(0)$$

的解可以表示为

$$X(t) = e^{A(t-t_0)}X(0) + \int_{t_0}^{t} e^{A(t-\tau)}Bu(\tau)d\tau$$

其中 $$e^{At} = 1 + A + \frac{1}{2!}A^2t^2 + \frac{1}{3!}A^3t^3 + \cdots$$

因此可以算出 $X(t)$ 来． e^{At} 是难以计算的无穷级数，但是可以根据凯莱-哈密顿 (Cayley-Hamilton) 定理表示为

$$e^{A} = b_0 I + b_1 A + \cdots + b_{n-1}A^{n-1}$$

其中 $b_0 b_1 \cdots b_{n-1}$ 都是可由 A 计算出来的系数矩阵，由此，不难安排 $X(t)$ 的计算机程序了．

（三）生物系统的最佳控制

生物系统的最佳控制有二层含义，一是生物体内的各控制系统由于进化都处于最佳控制；二是人对某个生物系统施

加控制希望达到最佳（如最佳给药、手术后的血压最佳控制、血糖的最佳控制等等.）.

生物系统在干扰条件下满足其性能要求，如血糖系统保持血糖浓度恒定、血压系统保持血压恒定，仅仅是控制而非最佳控制. 除此之外，在一定的约束条件下，按照某个预先规定的可比指标，如用胰岛素控制血糖浓度，可提胰岛素用量最省、血糖浓度恢复恒定值最快，或其他等等. 我们用调整输入量，使其在指定的比较条件(称为目标泛函)达到最优，这就是最佳控制，下面我们给出数学描述.

1. 系统数学模型

$$\frac{dX}{dt} = AX + Bu$$

$$Y = CX + Du$$

2. 约束条件

(1) 控制向量 $u(t)$ 的限制，如 $u(t)$ 的形式及 $u(t)$ 的取值范围等都可以作为限制.

(2) 明确控制的起始时间 t_0 与终了时间 t_f，t_0、t_f 有时有限制，有时没有，随具体问题不同而异，但数学处理因之也不同.

3. 目标泛函

$$J = \phi[X(t_f)] + \int_{t_0}^{t_f} L[X, u, t]dt = \text{极值}$$

第一项称为终端目标函数，第二项为动态目标泛函，即 L 为 X，u，t 所决定的某种函数，它将由具体问题来确定，所以最佳控制问题可转为目标泛函求极值问题. 这种问题已有整套的解决方法，如 Понтрягин 的极大值原理、动态规划方法，有兴趣的读者可参阅有关文献.

六、生物系统的辨识

系统辨识是控制理论的重要分支，应用于生物系统以来取得了很好的效果，是生物系统分析从理论研究进入到临床实践的重要手段。所谓系统辨识就是对具体系统设计一个实验，在实验中利用输入和输出的数据来识别系统，提供系统更多的知识，进而对系统进行功能预报、诊断、控制等(图 5.15)。系统辨识具有丰富的内容，此处仅介绍一点基本的知识。

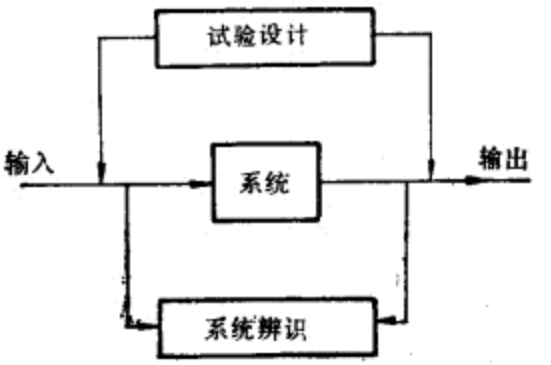


图 5.15

(一) 黑箱系统的辨识

黑箱系统的数学模型可用冲击响应 $h(t)$ 或频率特性 $G(j\omega)$ 来表示，因此这种辨识又称系统的非参数的外部模型的辨识。$h(t)$ 的辨识可以用输入 $\delta(t)$ 的方法求出。如因 $\delta(t)$ 应用不便，可用阶跃函数 $u(t)$ 输入，测定的输出加以数值微分即可得 $h(t)$。$G(j\omega)$ 可用施加 $\sin\omega t$ (不同频率)的方法求得，而且 $h(t)$ 与 $G(j\omega)$ 是可以互换的。此外还有相关辨识方法，说明如下：

由于 $\delta(t)$ 与 $u(t)$ 实验的精度不高、干扰较大，因此要求发展抗干扰性强的辨识方法。设输入 $f(t)$ 及输出 $x(t)$ 都是

可以测定的，因之 $f(t-\tau)$ 及 $x(t-\tau)$ 也都可以通过延时而求得。设系统的冲击响应为 $h(t)$ 则有

$$x(t)=\int_0^\infty h(\tau)f(t-\tau)dt$$

做输入与输出的互相关而有

$$\begin{aligned}R_{xf}(u)&=\int_{-\infty}^{\infty}x(t)f(t-u)dt\\&=\int_0^\infty h(\tau)\left[\int_{-\infty}^{\infty}f(t-\tau)f(t-u)\,dt\right]d\tau\\&=\int_0^\infty h(\tau)R_{ff}(u-\tau)d\tau\end{aligned}$$

其中 R_{ff} 是输入函数的自相关，其定义为

$$R_{ff}(u-\tau)=\int_{-\infty}^{\infty}f(t-\tau)f(t-u)dt$$

如果我们设计试验时，令输入函数的自相关函数为 $\delta(t)$

$$R_{ff}(u-\tau)=K\delta(u-\tau)$$

那末我们有

$$\begin{aligned}R_{xf}(u)&=\int_0^\infty h(\tau)R_{ff}(u-\tau)d\tau\\&=K\int_0^\infty h(\tau)\delta(u-\tau)d\tau\\&=Kh(u)\end{aligned}$$

这就是说，如输入函数的自相关函数为 $\delta(t)$（这种函数称为白噪声），则输出与输入的互相关函数就是系统的冲击响应。系统的辨识可按图 5.16 的方式进行。当输入信号 $f(t)$ 与输出信号 $x(t)$ 都包含噪声而且能用下式表示

$$x'(t)=x(t)+n(t)\qquad f'(t)=f(t)+n(t)$$

则做带有噪声信号的输入输出间的互相关函数

$$R_{x'f'}=R_{xf}+R_{nf}+R_{xn}+R_{nn}$$

由于干扰与信号是不相关的

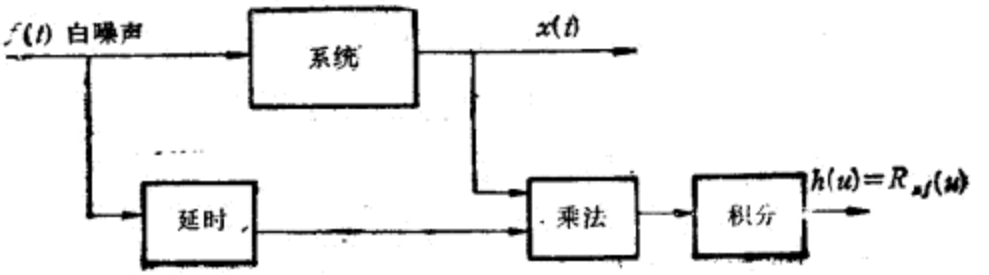


图 5.16

$$R_{nf} = R_{xn} = 0$$

干扰是平稳的，因此

$$R_{nn} = 0$$

$$R_{xf} = R_{xf}$$

这样就说明，相关辨识方法具有抗干扰能力. 但是白噪声的输入信号的实现也是不容易的，因此发展了一类伪随机信号(如M序列、逆M序列等)，它的自相关函数虽非$\delta(t)$，但是近似于$\delta(t)$. 从另一方面说，白噪声的功率谱是常数(相对于任何频率)，而伪随机信号的功率谱在其频带内也是常数，只要其频段覆盖系统的频带，误差是可以接受的，由此发展出完整的伪随机信号的理论.

以上讨论都假定系统是线性的，它满足于叠加原理，因此输入与冲击响应的卷积就是输出. 在非线性时，系统不满足叠加原理，因此不同时刻的刺激下的响应不再是简单的叠加出总的输出，还要考虑刺激间的相互作用. 由此 Volterra 证明，非线性系统输入与输出间的关系可以表示为

$$x(t) = k_0 + \int_0^\infty k_1(\tau) f(t-\tau) d\tau + \int_0^\infty \int_0^\infty k_2(\tau_1 \tau_2) f(t-\tau_1) f(t-\tau_2) d\tau_1 d\tau_2$$

$$+\int_0^{\infty}\int\int k_3(\tau_1\tau_2\tau_3)f(t-\tau_1)f(t-\tau_2)f(t-\tau_3)$$

$$\times d\tau_1 d\tau_2 d\tau_3 + \cdots$$

其中 $(k_0, k_1, k_2, k_3, \cdots)$ 称为 Volterra 核，它表示了黑箱系统的特征[相当于线性系统的 $h(t)$]，所以系统辨识就是寻找 $(k_0, k_1, k_2, \cdots)$. 遗憾的是这些核很难通过实验找到. 维纳改进了这个表达式. 它也是用一系核 $(k_0, k_1, k_2, \cdots)$(称为维纳核)表示非线性系统. 维纳表达式中的各项是正交的，而且与白噪声正交. 因此，可以通过输入白噪声测出输出量，再计算出各级维纳核. 计算虽然繁，但是是可能的，因而得到应用[9].

(二) 生物系统的参数辨识方法

数学模型中的许多参数是要通过实验求取的，除生物实验外，用系统辨识方法求取模型参数也是一种强有力的方法. 特别是可以一次获得许多参数，甚至是活体的参数. 其中有些是用别的方法尚未求得的. 现举第五节(一)中的例子来说明此方法. 由数学模型(*)可以看出，输入是 $f(t)$，而输出为 $x_1(t)$，实际测出的是血药浓度 $C_1(t)=\frac{x_1(t)}{V_1}$，因此待测的参数为 $k_{12}, k_{21}, k_0, k_a, V_1$ 5 个. 由(*)可以解出

$$x_1(t)=\frac{k_a(k_{21}-k_a)}{(\alpha-k_a)(\beta-k_a)}e^{-k_at}+\frac{k_ax_0(k_{21}-\alpha)}{(k_a-\alpha)(\beta-\alpha)}e^{-\alpha t}$$

$$+\frac{k_ax_0(k_{21}-\beta)}{(k_a-\beta)(\alpha-\beta)}e^{-\beta t}$$

$$\alpha\cdot\beta=k_{10}\cdot k_{21}$$

$$\alpha+\beta=k_{12}+k_{21}+k_a$$

实验已知 $C_1(t)=\frac{x_1(t)}{V_1}$ 的散点数值，利用非线性最小二乘法来拟合曲线并满足零初始条件，而有

$$C_1(t)=\frac{x_1(t)}{V_1}=Ae^{-k_a t}+Be^{-\alpha t}+De^{-\beta t}$$

$$A+B+D=0$$

其中(A,B,D,k_a,α,β)是拟合参数，是通过曲线拟合求出的，比较上两式即可求出

$$k_{21}=\frac{k_a-J\alpha}{1-J}\qquad J=\frac{A(\beta-k_a)}{B(\alpha-\beta)}$$

$$k_{12}=\alpha+\beta-k_{21}-k_{10}$$

$$k_{10}=\frac{\alpha\cdot\beta}{k_{21}}$$

$$k_a=k_a$$

$$V_1=\frac{k_a x_0(k_{21}-\alpha)}{B(k_a-\alpha)(\beta-\alpha)}$$

这样我们就找到我们所需的全部参数，其估计过程可画成如图 5.17 的形式。

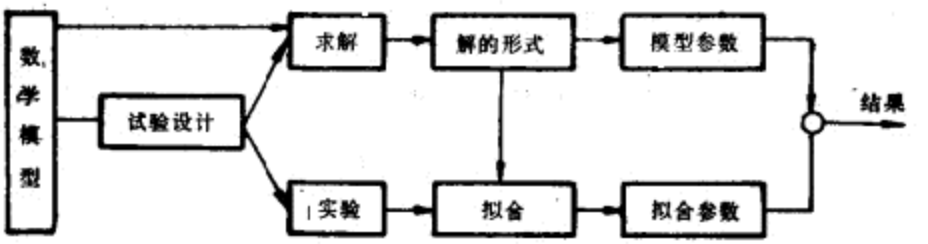


图 5.17

有了参数(一次试验中求出)，则各种情况下的系统分析工作都可以进行了。但要注意的是，生物体的个体差异较大，应考虑数据的统计处理；其次是用计算机对实验数据进行非线性最小二乘法拟合时，其间有许多计算方法问题，也有程序

设计问题，读者可参阅有关资料[10]。

在系统的参数识别中有一个理论问题，就是用这样的方法是否普遍可行？很显然，上述问题中，6个拟合参数有5个独立，求解5个未知参数，这是可以求出的，但有的模型就做不到；其次是这样求出的未知参数是唯一的吗；第三个问题是：当实验数据有变化时(误差是不可避免的)．未知参数相应变化多少——数据稳定问题．这三方面合称系统参数的可辨识性．从数学上看，它就是微分方程的逆问题的适定问题．在一般情况下尚未取得彻底的解决，但在房室模型情况下，已有可供实用的结果[1)]。

前面已介绍了系统辨识的最主要的二个方面，但生物系统的辨识还有许多重要领域，并有许多重要成果与实际应用[11]，如阶的辨识；差分方程模型的辨识；时变系统的辨识——Kalman 方法；非线性系统的辨识等。

生物系统分析作为生物数学的分支包含着广泛的内容，而且与复杂的生物实际紧密联系，成为一个活跃的研究方面，目前的发展趋势是在更多的实际应用中提出更丰富的数学问题，解决这些问题，推动生物数学的进一步发展。

参 考 文 献

[1] N. 维纳著，郝季仁译，《控制论》(第二版)，科学出版社，1963.

[2] 钱学森等，《工程控制论》(修订版)，科学出版社，1980.

[3] E. 巴莎著，郁贤章译，《生物物理和生理系统分析》，科学出版社，1979.

[4] 涂序彦等编著《生物控制论》，科学出版社，1980.

[5] J. H. Milsum, "Biological Control System Analysis", Graw-Hill. 1966.

[6] 北京医学院第一附属医院抗菌素研究室，中华医学杂志，58，1、3，(1978).

[7] S. L. Zhao *et al.*, "In Identification and System Parameter Es-

1) 邵秀民等，药物学中的一个常微分问题．第一届生物数学会议论文，1984.

timation", Pro. 6th Symp., p.246, 1982.
[8] M. 吉伯尔迪等著,朱家壁译,《药物动力学》,科学出版社,1975.
[9] P. Z. & V. Z. Marmarelis, The White-Noise Approach, "Analysis Physiological System", Plemun Press, 1978.
[10] 邓乃杨等编著,《无约束最优化计算方法》,科学出版社,1982.
[11] P. 艾克霍夫著,潘科炎等译,《系统辨识——参数和状态估计》,科学出版社,1980.

第六章　药物动力学

周　怀　梧
（浙江医科大学）

一般说来，一种药物要发挥其治疗疾病的作用，必需进入血液，随着血流到达作用部位．药物从给药部位进入血液循环的过程，称为药物的吸收．而借助于血液循环往体内各脏器、组织转运的过程，称为药物的分布．

药物进入体内以后，有的以原型发挥药理作用，并以原型经肾脏排出体外；有的则发生化学结构的改变——称为药物的代谢．代谢产物可能具有药理活性，也可能没有药理活性．不论是原型药物或其代谢产物，最终都是经过一定的途径（如肾脏、胆道、呼吸器、唾液腺、汗腺等）离开机体，这一过程称为药物的排泄．有时，把代谢和排泄统称为消除．

药物动力学（pharmacokinetics）就是研究药物、毒物及其代谢物在机体内的吸收、分布、代谢及排泄过程的定量规律的科学[1]．它是介于数学与药理学之间的一门新兴的边缘学科，以下简称药动学．一般认为，Teorell 教授于 1937 年发表的题为“物质进入机体的分布动力学”的两篇论文[2,3]是本学科的开端，但在理论和应用两方面获得迅速发展是 60 年代以来的事．至今，药动学仍在不断地向深度和广度发展．以下我们从研究方法的角度，分五方面（房室分析；矩分析；非线性药动学；生理药动学模型；药动-药效学模型）简述药动学的基本理论和方法，其中房室分析属于经典的药动学，矩分析和

生理药动学模型是 70 年代以来药动学最重要的进展。

一、房室分析

为了揭示药物在体内吸收、分布、代谢及排泄过程的定量规律，通常从给药后的一系列时间(t)采取血样，测定血(常为血浆，有时为血清或全血)中的药物浓度(c)，然后对血药浓度-时间数据(c-t 数据)进行分析。房室分析(compartment analysis)是经典药动学中采用的基本分析方法。此法将机体看成一个系统，系统内部按动力学特点分为若干个"房室"，药物进入机体以后出现的吸收、分布、代谢及排泄过程都在房室内或房室间进行，然后，在假定的室模型的基础上建立相应的动力学方程(即数学模型)，求出方程的解，并利用实测的 c-t 数据估计模型的参数，获取表征药物的体内动力学特性的定量指标。

(一) 一室模型

最简单的房室模型是一室模型。采用一室模型，意味着可以近似地把机体看成一个动力学单元，它适用于给药以后，药物瞬即分布到血液、其他体液及各器官、组织中，并达成动态平衡的情况。图 6.1 表示几种常见的给药途径下的一室模型，其中 c 代表在给药后时间 t 的血药浓度，V 代表房室的容积，常称药物的表观分布容积，K 代表药物的一级消除速率常数，故消除速率与体内药量成正比，D 代表所给的剂量。图 6.1(a) 表示快速静脉注射一个剂量 D，由于是快速，且药物直接从静脉输入，故吸收过程可略而不计；图 6.1(b) 表示以恒定的速率 k_0 静脉滴注一个剂量 D，若滴注所需时间为 T，则 $k_0 = D/T$。图 6.1(c) 表示口服或肌肉注射一个剂量 D，由

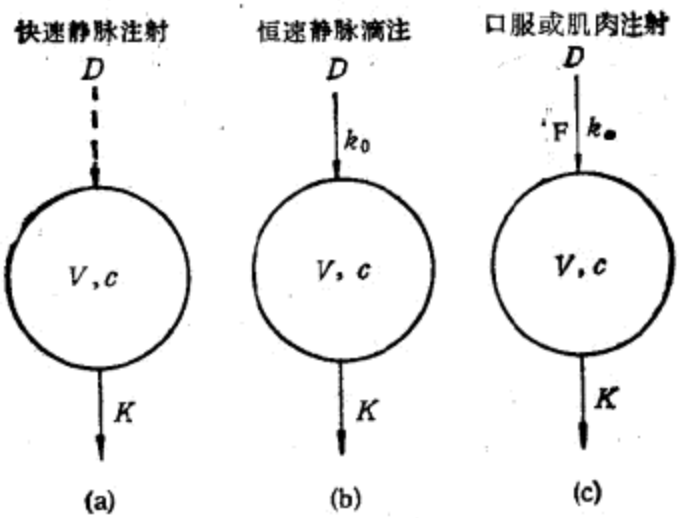


图 6.1 一室模型.

于存在吸收过程，故图中分别用 F 和 k_a 代表吸收分数和一级吸收速率常数。

1. 快速静脉注射

在图 6.1(a) 所示一室模型的情况下，设在时间 t，体内药量为 x，则按一级消除的假设，体内药量减少速率与当时的药量成正比，故有下列微分方程：

$$-\frac{dx}{dt} = Kx \tag{6-1}$$

初始条件为 $t = 0$，$x = D$，容易解得

$$x = De^{-Kt} \tag{6-2}$$

注意到房室的容积为 V，故 $c = x/V$；记 $t = 0$ 血药浓度为 c_0，自然 $c_0 = D/V$，则有

$$c = c_0 e^{-Kt} \tag{6-3}$$

这就是快速静脉注射（简称静注）一个剂量 D 时，符合一室模型的药物其血药浓度随时间递减的方程。

对 (6-3) 式两边取自然对数，得

$$\ln c = \ln c_0 - Kt \tag{6-4}$$

表明在一室模型的情况下，将实测的 c-t 数据在以 t 为横轴，$\ln c$ 为纵轴的坐标系上作图，各个数据点应呈直线散布趋势．据此，用目测法或最小二乘法拟合一条直线，其斜率为 $-K$，截距为 $\ln c_0$，于是 K 和 c_0 便可求得．当然，如果数据点的散布明显地不呈直线趋势，则可断言不宜采用一室模型来解释该药在快速静注时的体内动力学过程．

实际应用中，表征药物消除快慢常用的参数是生物半衰期，记为 $t_{1/2}$，它是指药物浓度降至原定值的一半所需的时间．在方程 (6-4) 中，令 $t = t_{1/2}$，$c = c_0/2$，可得

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{K} \approx \frac{0.693}{K} \tag{6-5}$$

可见，半衰期是常数，且与消除速率常数成反比．

例如，给一名志愿者一次静注某药 100mg，测得给药后一些时刻的血药浓度见表 6.1 前 2 例．如在 $\ln c$-t 坐标系上作出各数据点，则它们呈直线散布趋势，故可采用一室模型．

表 6.1　一次静注某药 100mg 所得数据

t(h)	c(μg/ml)	$\ln c$	$t\ln c$	t^2
0.5	5.52	1.7084	0.8542	0.25
2	5.42	1.6901	3.3802	4
3	5.32	1.6715	5.0144	9
6	4.80	1.5686	9.4117	36
12	4.10	1.4110	16.9318	144
24	2.94	1.0784	25.8818	576
47.5		9.1280	61.4741	769.25

如用最小二乘法拟合如下形式的直线方程

$$\ln c = a + bt \tag{6-6}$$

则利用实测的 c-t 数据计算直线斜率和截距的公式为

$$\begin{cases} b = \dfrac{\sum\limits_{i=1}^{n} t_i \ln c_i - \dfrac{1}{n}\left(\sum\limits_{i=1}^{n} t_i\right)\left(\sum\limits_{i=1}^{n} \ln c_i\right)}{\sum\limits_{i=1}^{n} t_i^2 - \dfrac{1}{n}\left(\sum\limits_{i=1}^{n} t_i\right)^2} \\ a = \dfrac{1}{n}\left(\sum\limits_{i=1}^{n} \ln c_i - b\sum\limits_{i=1}^{n} t_i\right) \end{cases} \tag{6-7}$$

其中 n 为 c-t 数据点的个数.

将表 6.1 有关数据代入 (6-7) 式,得

$$b = -0.02744 \qquad a = 1.7386$$

于是,拟合数据点的直线方程为

$$\ln c = 1.7386 - 0.02744$$

与方程 (6-4) 对照,便得 c_0 和 K 的估计值为

$$c_0 = 5.689\ (\mu g/ml) \quad K = 0.0274\ (h^{-1})$$

进而,可得该药的生物半衰期 $t_{1/2}$ 和表观分布容积 V 为

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{0.0274} = 25.3\,(h)$$

$$V = \frac{D}{c_0} = \frac{100}{5.689} = 17.6\,(L)$$

2. 恒速静脉滴注

在图 6.1(b) 所示一室模型的情况下,体内药量 x 随时间 t 变化的微分方程如下:

$$\frac{dx}{dt} = k_0 - Kx \tag{6-8}$$

在初始条件 $t = 0, x = 0$ 之下,可得其解为

$$x = \frac{k_0}{K}(1 - e^{-Kt}) \tag{6-9}$$

其中 $0 \leqslant t \leqslant T$,这里 T 为滴注持续的时间.

利用 $x = Vc$,由 (6-9) 式得

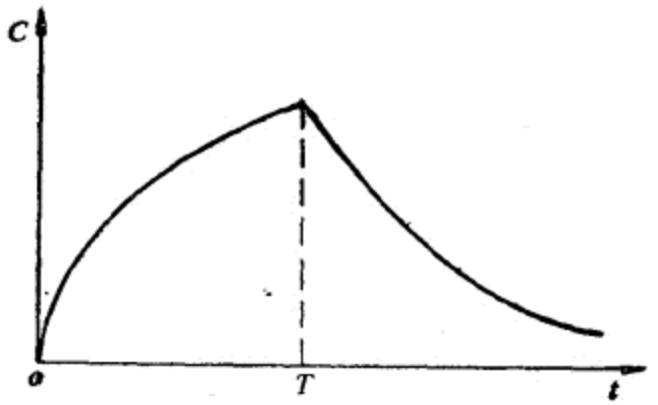


图 6.2　恒速静滴期间及滴注停止后的 c-t 曲线.

$$c = \frac{k_0}{VK}(1 - e^{-Kt}) \tag{6-10}$$

这就是恒速静滴期间，符合一室模型的药物其血药浓度随时间递增的方程.

假如当 $t = T$ 时，所给剂量 D 滴注完毕，则此后的血药浓度便按静脉注射时的规律下降(图 6.2)，不过此时初始浓度为 $k_0(1 - e^{-KT})/VK$，故滴注停止后的 c-t 方程 (为区别起见，特记为 c'-t') 如下:

$$c' = \frac{k_0(1 - e^{-KT})}{VK} e^{-Kt'} \tag{6-11}$$

由此可见，我们可从滴注停止后测得的 c'-t' 数据，求得 K 和 V 的估计值 (k_0 和 T 皆已知).

假如滴注总是持续进行，则由 (6-10) 式可知，血药浓度将趋于一个极限，记作

$$c_{ss} = \lim_{t \to \infty} \frac{k_0}{VK}(1 - e^{-Kt}) = \frac{k_0}{VK} \tag{6-12}$$

这个血药浓度称为稳态浓度，又称坪水平.

记在时刻 t 血药浓度达到坪水平的分数为 f_{ss}，则有

$$f_{ss} = \frac{c}{c_{ss}} = 1 - e^{-Kt} = 1 - e^{-\frac{0.693}{t_{1/2}}t} \qquad (6\text{-}13)$$

可见达到稳态的快慢取决于消除速率常数K或半衰期$t_{1/2}$，与滴注速率k_0无关。例如，当滴注持续时间等于5倍半衰期时，由(6-13)式算得$f_{ss} = 0.969$，此时血药浓度约为坪水平的97%。

3. 口服或肌肉注射

在图6.1(c)所示一室模型的情况下，设在时间t，体内药量为x，吸收部位的药量为x_a，则可建立如下微分方程组：

$$\begin{cases} \dfrac{dx}{dt} = k_a x_a - Kx \\ -\dfrac{dx_a}{dt} = k_a x_a \end{cases} \qquad (6\text{-}14)$$

在初始条件$t = 0$，$x_a = FD$[1]，$x = 0$之下，可解得

$$x = \frac{k_a FD}{k_a - K}(e^{-Kt} - e^{-k_a t}) \qquad (6\text{-}15)$$

从而血药浓度随时间变化的方程为

$$c = \frac{k_a FD}{V(k_a - K)}(e^{-Kt} - e^{-k_a t}) \qquad (6\text{-}16)$$

令$M = k_a FD/V(k_a - K)$，将此式写为

$$c = M(e^{-Kt} - e^{-k_a t}) \qquad (6\text{-}17)$$

在通常情况下，吸收比消除快得多，即$k_a \gg K$，故对于足够大的t，血药浓度实际上是时间的单项指数函数，为区别起见，记为

$$c^* = Me^{-Kt} \qquad (6\text{-}18)$$

或

$$\ln c^* = \ln M - Kt \qquad (6\text{-}19)$$

据此可得K和M的估计值。然后，计算“足够大的t”之前各

---

1) 另一部分药量$(1 - F)D$，未被吸收入血即排出体外。

个实测浓度与按 (6-18) 式推算的 c^* 值之差——称"剩余浓度" c_r:

$$c_r = c^* - c = Me^{-k_e t} \tag{6-20}$$

或

$$\ln c_r = \ln M - k_e t \tag{6-21}$$

据此可得 k_e 的估计值.

上述这种估计消除和吸收速率常数的方法称为剩余法.

(二) 二 室 模 型

二室模型是从动力学角度把机体设想为两部分，分别称为中央室和周边室. 中央室一般包括血液及血流丰富的组织(如心、肝、肾等),周边室一般指血液供应少、药物不易进入的组织(如肌肉、皮肤、某些脂肪组织等). 在快速静注的情况下常见的二室模型如图 6.3 所示.

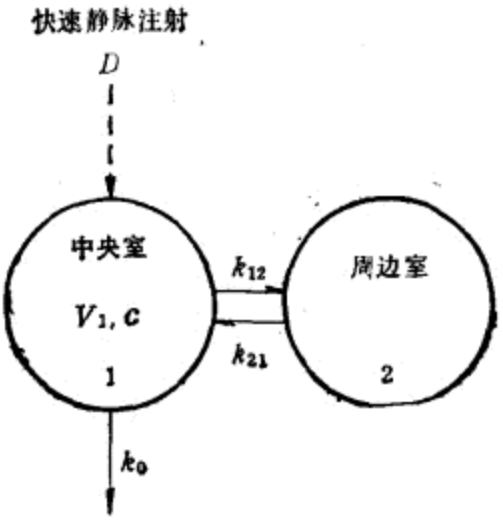


图 6.3 快速静注的二室模型.

图中 V_1 代表中央室的容积，k_{10} 代表药物从中央室消除的一级速率常数，k_{12} 和 k_{21} 分别代表药物从中央室到周边室以及相反方向的一级转运速率常数,其余符号同前.

设在时间 t，中央室和周边室中的药量分别为 x_1 和 x_2，则可写出下列微分方程组：

$$\begin{cases} \dfrac{dx_1}{dt} = k_{21}x_2 - (k_{12} + k_{10})x_1 \\ \dfrac{dx_2}{dt} = k_{12}x_1 - k_{21}x_2 \end{cases} \tag{6-22}$$

在初始条件 $t = 0$，$x_1 = D$，$x_2 = 0$ 之下，可解得

$$\begin{cases} x_1 = \dfrac{D(\alpha - k_{21})}{\alpha - \beta} e^{-\alpha t} + \dfrac{D(k_{21} - \beta)}{\alpha - \beta} e^{-\beta t} \\ x_2 = \dfrac{Dk_{12}}{\alpha - \beta}(e^{-\beta t} - e^{-\alpha t}) \end{cases} \tag{6-23}$$

其中 α 和 β 由下列关系式决定：

$$\begin{cases} \alpha + \beta = k_{10} + k_{12} + k_{21} \\ \alpha\beta = k_{10}k_{21} \end{cases} \tag{6-24}$$

通常规定 $\alpha > \beta$.

由于 $x_1 = V_1 c$，故描述血药浓度随时间变化的方程为

$$c = \frac{D(\alpha - k_{21})}{V_1(\alpha - \beta)} e^{-\alpha t} + \frac{D(k_{21} - \beta)}{V_1(\alpha - \beta)} e^{-\beta t} \tag{6-25}$$

令 $A = D(\alpha - k_{21})/V_1(\alpha - \beta)$ 及 $B = D(k_{21} - \beta)/V_1(\alpha - \beta)$，则有

$$c = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} \tag{6-26}$$

根据 (6-26) 式，利用实测 c-t 数据，用剩余法或借电子计算机作曲线拟合，可得 α、β 及 A、B 值，而后按下列公式计算模型的参数：

$$\begin{cases} V_1 = \dfrac{D}{A + B} \\ k_{21} = \dfrac{A\beta + B\alpha}{A + B} \end{cases} \tag{6-27}$$

$$\begin{cases} k_{10} = \dfrac{\alpha\beta}{k_{21}} \\ k_{12} = \alpha + \beta - k_{10} - k_{21} \end{cases}$$

这组公式不难从 (6-24)、(6-26) 式及 A、B 的定义式导出.

(三) 多次给药

在临床药物治疗中，绝大多数药物都需多次给药，以使血药浓度在足够长的一段时间内处于安全、有效的治疗范围. 因此，认识多次给药下血药浓度的变化规律是拟订合理的给药方案的基础. 这里，我们只讨论一室模型、多次重复静注的情况.

假定某药在快速静注下，符合一室模型的动力学规律，那么，每隔一段时间 τ，静注一个剂量 D 时，血药浓度 c 随时间 t 将如何变化呢?

静注第一剂后，c-t 关系为

$$c = c_0 e^{-Kt}$$

其中 $c_0 = D/V$，$0 \leqslant t \leqslant \tau$. 显然，最高浓度为 c_0，最低浓度为 $c_0 e^{-K\tau}$，记为

$$(c_1)_{max} = c_0 \quad 和 \quad (c_1)_{min} = c_0 e^{-K\tau}$$

不难理解，静注第二剂后，则有

$$(c_2)_{max} = c_0 + c_0 e^{-K\tau} = c_0(1 + e^{-K\tau})$$

和 $$(c_2)_{min} = (c_2)_{max} e^{-K\tau} = c_0(1 + e^{-K\tau}) e^{-K\tau}$$

静注第 n 剂后，就有

$$(c_n)_{max} = c_0[1 + e^{-K\tau} + \cdots + e^{-(n-1)K\tau}]$$

$$= c_0\left(\frac{1 - e^{-nK\tau}}{1 - e^{-K\tau}}\right) \tag{6-28}$$

和 $$(c_n)_{min} = (c_n)_{max} e^{-K\tau} = c_0\left(\frac{1 - e^{-nK\tau}}{1 - e^{-K\tau}}\right) e^{-K\tau} \tag{6-29}$$

由此可知，重复静注 n 剂后，血药浓度随时间的变化规律为

$$c_n = c_0\left(\frac{1-e^{-nK\tau}}{1-e^{-K\tau}}\right)e^{-Kt} \quad (0 \leqslant t \leqslant \tau) \qquad (6\text{-}30)$$

假如 n 充分大，使血药浓度达到稳态，那么，对 (6-30) 式取 $n \to \infty$ 的极限，便得稳态浓度的变化规律为

$$c_\infty = \left(\frac{c_0}{1-e^{-K\tau}}\right)e^{-Kt} \qquad (6\text{-}31)$$

最高和最低稳态浓度分别为

$$(c_\infty)_{\max} = \frac{c_0}{1-e^{-K\tau}} = \frac{D}{V(1-e^{-K\tau})} \qquad (6\text{-}32)$$

和

$$(c_\infty)_{\min} = \left(\frac{c_0}{1-e^{-K\tau}}\right)e^{-K\tau} = \frac{c_0}{e^{K\tau}-1} = \frac{D}{V(e^{K\tau}-1)} \qquad (6\text{-}33)$$

在一个给药间隔时间内，平均稳态浓度为

$$\bar{c}_{ss} = \frac{1}{\tau}\int_0^\tau c_\infty dt = \frac{1}{\tau}\int_0^\tau \left(\frac{c_0}{1-e^{-K\tau}}\right)e^{-kt}dt$$

$$= \frac{D}{VK\tau} \qquad (6\text{-}34)$$

图 6.4 表示每隔 6 小时重复静注一个剂量 D 产生的 c-t 曲线。

最后，我们举一个实例。卡那霉素的治疗血药浓度范围通常为 10—25μg/ml。假定该药在某个病人的生物半衰期为 3 小时，表观分布容积为 15L，试问多次重复静注方案应该怎样？

首先，注意到最高和最低稳态浓度依赖于给药方案 (D 和 τ)，两者之比为 $e^{K\tau}$，故有

$$\ln\left[\frac{(c_\infty)_{\max}}{(c_\infty)_{\min}}\right] = K\tau$$

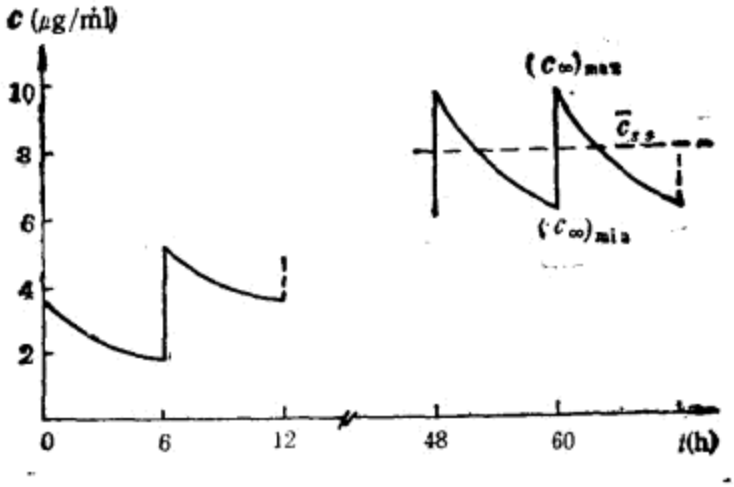


图 6.4　每隔 6 小时重复静注剂量 D的 c-t 曲线.

从而得

$$\tau = \frac{1}{K}\ln\left[\frac{(c_\infty)_{max}}{(c_\infty)_{min}}\right] \tag{6-35}$$

然后，将卡那霉素有效治疗范围的上、下限分别定为经多次给药所要达到的最高和最低稳态浓度，并将已知值代入 (6-35) 式得

$$\tau = \frac{3}{0.693}\ln\left(\frac{25}{10}\right) = 3.97 \approx 4(\text{h})$$

最后,利用 (6-32) 式 [或 (6-33) 式] 计算剂量:

$$D = V(1 - e^{-K\tau})(c_\infty)_{max}$$

$$= 15(1 - e^{-\frac{0.693}{3}\times 3.97}) \times 25 = 225(\text{mg})$$

于是，所需的给药方案是每隔 4 小时静注卡那霉素 225mg.

二、矩 分 析

在药动学中应用房室分析，可从实验数据中提取关于药物吸收、分布、代谢及排泄的许多重要信息，对于设计药物剂型、拟订给药方案等有一定的指导意义. 但房室分析存在

一些明显的缺点，主要的是分析结果依赖于房室模型，而房室模型的选定不可避免地带有随意性．同一种药物，甚至同一组实验数据，可采用不同的房室模型来解释，相应的参数可以显著不同；要判断哪个模型最适宜，有时是困难的，甚至是不可能的．鉴此，70 年代以来，非房室分析方法获得了发展，尤其是 1978 年 Yamaoka 等人将统计矩移植到药动学中来，提出矩分析（moment analysis）的基本方法[4] 最为人们所重视，目前已经出现了以矩分析代替室分析的趋势．

（一）统计矩的概念

在概率统计中，用矩来表示随机变量的某种分布特征．设随机变量 X 的概率密度函数为 $f(x)$，$-\infty < x < +\infty$，称下列积分 μ_k 为 X 的 k 阶原点矩（$k = 1, 2, \cdots$）：

$$\mu_k = \int_{-\infty}^{+\infty} x^k f(x)dx \qquad (6\text{-}36)$$

当 $k = 1$，μ_1 为一阶原点矩，通常称为数学期望，它是刻划随机变量取值的平均水平或中心位置的特征数，特记为 μ，即

$$\mu = \mu_1 = \int_{-\infty}^{+\infty} xf(x)dx \qquad (6\text{-}37)$$

随机变量 X 的 k 阶中心矩 v_k（$k = 1, 2, \cdots$）是指下列积分：

$$v_k = \int_{-\infty}^{+\infty} (x - \mu)^k f(x)dx \qquad (6\text{-}38)$$

当 $k = 2$，v_2 为二阶中心矩，通常称为方差，它是刻划随机变量取值的分散程度或变异大小的特征数，特记为 σ^2，即

$$\sigma^2 = v_2 = \int_{-\infty}^{+\infty} (x - \mu)^2 f(x)dx \qquad (6\text{-}39)$$

将统计矩概念用于药动学分析，是基于这样一种思想：当一定量的药物输入机体时，不论是给药部位还是在整个机

体内，各个药物分子的滞留时间有长有短，是一个随机变量．药物的吸收、分布及消除过程，可看成是这种随机变量所产生的总体效应，因而血药浓度-时间曲线是某种概率统计曲线．设在给药后的时刻 t，血药浓度为 $c(t)$，则 c-t 曲线下的总面积为

$$\mathrm{AUC}=\int_0^{+\infty} c(t)dt \tag{6-40}$$

药物在体内的滞留时间的概率密度函数可定义为

$$f(t)=\frac{c(t)}{\mathrm{AUC}} \qquad (0\leqslant t<+\infty) \tag{6-41}$$

于是，滞留时间的数学期望，即平均滞留时间（mean residence time, MRT），由 (6-37) 式得出，应为

$$\mathrm{MRT}=\int_0^{+\infty} t\cdot\frac{c(t)}{\mathrm{AUC}}dt=\frac{1}{\mathrm{AUC}}\int_0^{+\infty} tc(t)dt \tag{6-42}$$

滞留时间的方差（variance of residence time, VRT），由 (6-39)式给出，应为

$$\begin{aligned}\mathrm{VRT}&=\int_0^{+\infty}(t-\mathrm{MRT})^2\cdot\frac{c(t)}{\mathrm{AUC}}dt\\&=\frac{1}{\mathrm{AUC}}\int_0^{+\infty}(t-\mathrm{MRT})^2c(t)dt\end{aligned} \tag{6-43}$$

虽然理论上可以写出其他各阶原点矩和中心矩，然而由于实测的 c-t 数据中误差的干扰，在药动学分析中，高于二阶的统计矩将失去实际意义．

（二）崩解、溶出与吸收

在血管外给药的情况下，存在复杂的药物吸收过程．比如，在口服片剂或胶囊时，该过程实际上包括吸收前剂型的崩解及药物的溶出两步．为了研究药物释放系统，了解整个吸

收过程中对吸收速率起决定性作用的步骤，有必要估计剂型崩解及崩解后药物溶出所需要的时间．这个问题用房室分析难以解决，矩分析则提供了一种解决方法．

在矩分析中，药物的平均吸收时间（mean absorption time, MAT）定义为血管外给药(以口服为代表，统记为 po)与静注（记为 iv）的平均滞留时间之差，即

$$MAT = MRT_{po} - MRT_{iv} \qquad (6\text{-}44)$$

平均崩解时间（mean disintegration time, MDIT）及平均溶出时间（mean dissolution time, MDT）可通过安排适当的剂型进行比较试验，利用相应的 MAT 或 MRT 值来估计．比如，参照图 6.5 所示的关系，口服片剂的 MDT 及 MDIT 可按下列公式计算：

$$\begin{aligned} MDT_{片剂} &= MAT_{片剂} - MAT_{溶液} \\ &= MRT_{片剂} - MRT_{溶液} \end{aligned} \qquad (6\text{-}45)$$

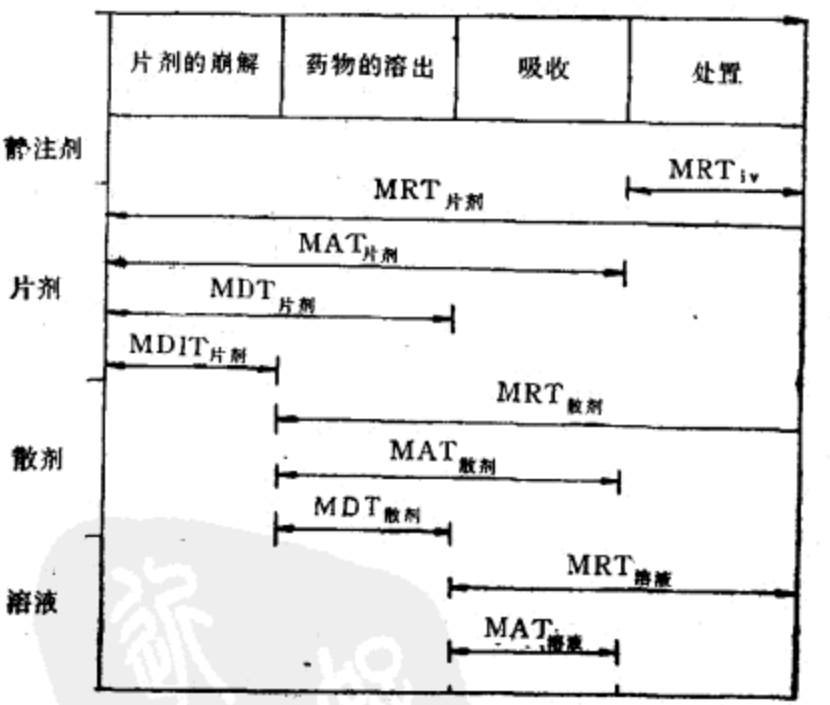


图 6.5 MRT、MAT、MDT 及 MDIT 的示意图．

$$MDIT_{片剂} = MAT_{片剂} - MAT_{散剂}$$
$$= MRT_{片剂} - MRT_{散剂} \quad (6\text{-}46)$$

Tanigawara 等人[5] 用矩分析研究氨苄青霉素不同剂型的体内过程，表 6.2 给出的是从 4 名对象得到的 MRT、MAT 及 MDT（以小时计）的平均值. 由表 6.2 可见，该药平均 MRT_{iv} 皆小于平均 MAT，即吸收慢而生理处置快；虽因误差干扰，胶囊的 MDIT 不能作出可靠的估计，但可断言差数 MAT-MDT 既大于 MDIT 也大于 MDT，意味着在整个吸收过程中，释放的药物在胃肠道内的平均滞留时间最长，提示此为氨苄青霉素吸收速率的决定性步骤，如要提高血药浓度的峰值，应致力于改善释放状态下药物的吸收.

表 6.2 氨苄青霉素的矩分析结果

	iv 注射剂	溶 液	散 剂	胶囊 A	胶囊 B
MRT	0.772	2.35	2.89	3.24	2.64
MAT		1.58	2.12	2.47	1.87
MDT			0.54	0.89	0.29

（三）稳 态 特 性

在足够多次地重复给药时，血药浓度一般将达到稳定状态. 与具体的房室模型无关，平均稳态浓度为

$$\bar{c}_{ss} = \frac{AUC}{\tau} \quad (6\text{-}47)$$

其中 AUC 为一次给药后 c-t 曲线下的总面积，τ 为固定的给药间隔时间.

Chiou[6] 依据叠加原理，导出了用面积估算多次给药中在时间 t 所达到的稳态水平的分数 f_{ss} 的重要公式：

$$f_{ss} = \frac{AUC_{0\to t}}{AUC} \quad (6\text{-}48)$$

其中 $AUC_{0\to t}$ 代表一次给药后 c-t 曲线下从时间 0 至 t 的面积. 此式对任何给药途径都成立,在恒速静脉滴注的情况下,应把分子分母理解为相应的剂量作快速静注所得 c-t 曲线下的面积.

在药动学中最有用的容积是稳态时的表观分布容积(V_{ss}),它也是表征药物的稳态特性的参数之一. Benet 等人[7]导出的计算公式如下:

$$V_{ss} = \frac{D_{iv} \cdot MRT}{AUC} \tag{6-49}$$

其中 D_{iv} 为一次静注的剂量, MRT 及 AUC 分别为相应的平均滞留时间及 c-t 曲线下的总面积.

(四) 与房室分析的联系

非房室分析的发展是与房室分析分不开的. 这里,我们以一室模型为例,简述矩分析与房室分析之间的联系.

在快速静注的情况下,由于 $c = c_0 e^{-Kt}$,故

$$AUC_{iv} = \int_0^{+\infty} c_0 e^{-Kt} dt = \frac{c_0}{K} \tag{6-50}$$

于是,得

$$MRT_{iv} = \frac{1}{AUC} \int_0^{+\infty} tc(t) dt$$

$$= \frac{K}{c_0} \int_0^{+\infty} tc_0 e^{-Kt} dt = \frac{1}{K} \tag{6-51}$$

即静脉注射时药物的平均滞留时间与消除速率常数互为倒数.

注意到 $c_0 = D/V$,或 $D = c_0 V$,并与 (6-50) 式、(6-51) 式一起代入 (6-49) 式,得

$$V_{ss} = V \tag{6-52}$$

即稳态时的表观分布容积等于一室模型中室的容积.

在口服或肌肉注射的情况下，由于 $c = k_a FD(e^{-Kt} - e^{-k_a t})/V(k_a - K)$，故有

$$AUC_{po} = \frac{k_a FD}{V(k_a - K)} \int_0^{+\infty} (e^{-Kt} - e^{-k_a t}) dt = \frac{FD}{VK} \quad (6\text{-}53)$$

又

$$\int_0^{+\infty} tcdt = \frac{k_a FD}{V(k_a - K)} \left(\int_0^{+\infty} te^{-Kt} dt - \int_0^{+\infty} te^{-k_a t} dt \right)$$

$$= \frac{FD(k_a + K)}{VK^2 k_a}$$

于是，得

$$MRT_{po} = \frac{VK}{FD} \times \frac{FD(k_a + K)}{VK^2 k_a} = \frac{1}{K} + \frac{1}{k_a} \quad (6\text{-}54)$$

但 $MRT_{iv} = 1/K$，由 (6-44) 式便得

$$MAT = MRT_{po} - MRT_{iv} = \frac{1}{k_a} \quad (6\text{-}55)$$

即口服或肌注时药物的平均吸收时间与吸收速率常数互为倒数.

由上述可见，矩分析中 MRT、MAT 及 V_{ss} 等参数，可看成是一室模型中经典药动学参数 K、k_a 及 V 的合理推广.

三、非线性药动学

本章前述内容都属于线性药动学，我们遇到的动力学方程都是线性微分方程（或方程组），在这种药动学系统中叠加原理是适用的. 研究表明，在药物的吸收、分布、代谢及排泄过程中，都可存在非线性动力学，这种药动学系统需要用非线性微分方程（或方程组）来描述，叠加原理不再适用.

非线性动力学模型是多种多样的，没有统一的形式，常见的一类是 Michaelis-Menten 消除动力学，简称米氏型消除[8]。

(一) 米氏型消除

米氏型消除的一室模型与图 1 相似，所不同的只是将 K 换成 V_m 和 K_m，V_m 表示消除过程的理论最大速率，K_m 称米氏常数，它是消除速率恰为 $V_m/2$ 时的药物浓度。

1. 快速静脉注射

在快速静注一个剂量 D 的情况下，动力学方程为

$$-\frac{dc}{dt}=\frac{V_m c}{K_m+c} \tag{6-56}$$

这是一个非线性微分方程，但可用分离变量法求解。事实上，将方程 (6-56) 分离变量，有

$$-\frac{K_m+c}{c}dc=V_m dt$$

两边积分，并利用初始条件 $t=0$，$c=c_0=D/V$，便得

$$V_m t=c_0-c+K_m\ln\left(\frac{c_0}{c}\right) \tag{6-57}$$

我们虽然不能从 (6-57) 式中解出 c，但是米氏型消除的特点仍不难发现。

首先，生物半衰期 $t_{1/2}$ 不是常数 [请对照 (6-5) 式]，它依赖于初始浓度，从而依赖于剂量。事实上，在 (6-57) 式中，令 $c=c_0/2$，$t=t_{1/2}$，即得

$$t_{1/2}=\frac{c_0+2K_m\ln 2}{2V_m}\approx\frac{c_0+1.386K_m}{2V_m} \tag{6-58}$$

其次，血药浓度-时间曲线下的总面积 AUC 不与初始浓

度成正比，从而不与剂量成正比〔请对照(6-50)式〕. 事实上，我们有

$$\mathrm{AUC}=\int_0^{+\infty}c\,dt=\int_0^{c_0}t\,dc=\frac{1}{V_m}\int_0^{c_0}(c_0-c+K_m\ln c_0-K_m\ln c)\,dc$$

$$=\frac{c_0}{V_m}\left(\frac{c_0}{2}+K_m\right) \tag{6-59}$$

值得注意的是米氏型消除的两个极端情况：在低浓度即 $c\ll K_m$ 时，方程(6-56)可简化为

$$-\frac{dc}{dt}=\frac{V_m}{K_m}c \tag{6-60}$$

令 $K=V_m/K_m$，此方程实质上便与方程(6-1)相同，乃是一级消除动力学方程. 反之，在高浓度即 $c\gg K_m$ 时，方程(6-56)可简化为

$$-\frac{dc}{dt}=V_m \tag{6-61}$$

即消除速率为常数，此系零级消除动力学方程. 由此可见，米氏型消除实际上是包括了零级和一级消除在内的一种混合型消除. 血药浓度从高浓度向低浓度改变时，消除动力学便相应地从零级向一级过渡.

2. 恒速静脉滴注

当以恒速 k_0 作静滴时，米氏型消除动力学方程为

$$\frac{dc}{dt}=\frac{k_0}{V}-\frac{V_mc}{K_m+c} \tag{6-62}$$

运用分离变量法，并利用初始条件 $t=0$，$c=0$，可解得

$$t=\frac{c}{(k_0/V)-V_m}-\frac{K_mV_m}{[(k_0/V)-V_m]^2}\times\ln\left[1+\frac{(k_0-VV_m)c}{k_0K_m}\right] \tag{6-63}$$

当连续滴注使血药浓度达到稳定状态时，有 $dc/dt = 0$，由方程 (6-62) 得

$$\frac{k_0}{V} - \frac{V_m c_{ss}}{K_m + c_{ss}} = 0$$

或

$$c_{ss} = \frac{k_0 K_m}{VV_m - k_0} \tag{6-64}$$

其中 c_{ss} 为稳态血药浓度.

设在时间 t，达到稳态浓度的分数为 f_{ss}，即 $f_{ss} = c/c_{ss}$，在 (6-63) 式中，将 c 换为 $f_{ss}c_{ss}$，并将 $(k_0 - VV_m)/k_0K_m$ 换为 $-1/c_{ss}$ [利用(6-64)式]，可得达到稳态浓度的指定分数值 f_{ss} 所需时间的表达式如下[8]：

$$t = \frac{f_{ss}c_{ss}}{(k_0/V) - V_m} - \frac{K_m V_m}{[(k_0/V) - V_m]^2} \ln(1 - f_{ss}) \tag{6-65}$$

3.口服或肌肉注射

在口服或肌注一个剂量 D 的情况下，动力学方程为

$$\frac{dc}{dt} = \frac{k_a FD}{V} e^{-k_a t} - \frac{V_m c}{K_m + c} \tag{6-66}$$

我们不能用通常的积分方法求该方程的解析解，实际应用时可求数值解.

假如每隔一段时间 τ，重复给予一个剂量 D，当达到稳定状态时，每一间隔时间[0,τ]内的平均血药浓度 $\bar{c}_{ss}$ 保持不变，故 $d\bar{c}_{ss}/dt = 0$. 此时，在一个间隔时间内平均吸收的药量应等于平均消除的药量，据此可导出如下近似公式[9]：

$$\bar{c}_{ss} = \frac{FD(1 - e^{-k_a\tau})K_m}{\tau VV_m - FD(1 - e^{-k_a\tau})} \tag{6-67}$$

在快速静注的情况下，$F = 1$，$k_a \to +\infty$，故多次重复静注时，平均稳态浓度为

$$\bar{c}_{ss} = \frac{DK_m}{\tau V V_m - D} \tag{6-68}$$

有趣的是，如令 $k_0 = D/\tau$，则(6-68)式便转变为 (6-64)式，这是由于在静滴的情况下，稳态浓度不发生波动，故平均稳态浓度 $\bar{c}_{ss}$ 就是坪水平 c_{ss}.

（二）一级并行米氏型消除

药物消除有多种途径，可能其中有一种途径服从米氏型消除，而别的途径则服从一级消除. 由于同时进行的若干个一级消除可以归并成一个总的一级消除来考虑，所以在快速静注的情况下，这类混合型消除的一室模型如图 6.6 所示. 图中各个字母的意义同前，相应的动力学方程为

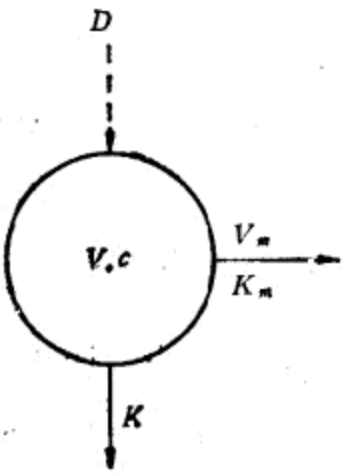


图 6.6 快速静注时一级并行米氏型消除的一室模型.

$$-\frac{dc}{dt} = Kc + \frac{V_m c}{K_m + c} \tag{6-69}$$

运用分离变量法，并利用初始条件 $t = 0$; $c = c_0 = D/V$，可解得

$$t = \frac{1}{KK_m + V_m}\left\{K_m \ln\left(\frac{c_0}{c}\right) + \frac{V_m}{K}\ln\left[\frac{(c_0 + K_m)K + V_m}{(c + K_m)K + V_m}\right]\right\} \tag{6-70}$$

假如每隔一段时间 τ，重复静注一个剂量 D，那么，当血药浓度达到稳定状态时，每一间隔时间内静注的药量应等于在这段时间内平均消除的药量，故近似地有

$$D = \left(K\bar{c}_{ss} + \frac{V_m \bar{c}_{ss}}{K_m + \bar{c}_{ss}}\right) \cdot V\tau$$

由此解得平均稳态浓度为[9]

$$\bar{c}_{ss} \approx \{(D - \tau VV_m - \tau VKK_m) + \sqrt{(-D + \tau VV_m + \tau VKK_m)^2 + 4D\tau VKK_m}\}/2\tau VK \tag{6-71}$$

应当指出．利用罗必塔（L'Hospital] 法则，对上式求 $K \to 0$ 的极限，便得 (6-68) 式，这显然是符合逻辑的．

四、生理药动学模型

为了克服房室分析的缺点，除了开拓非房室分析的途径之外，另一令人注目的途径是开展生理药动学模型（physiologic pharmacokinetic models）的研究．所谓生理药动学模型（简称生理模型），其组成单元也是房室，但各房室都有着实

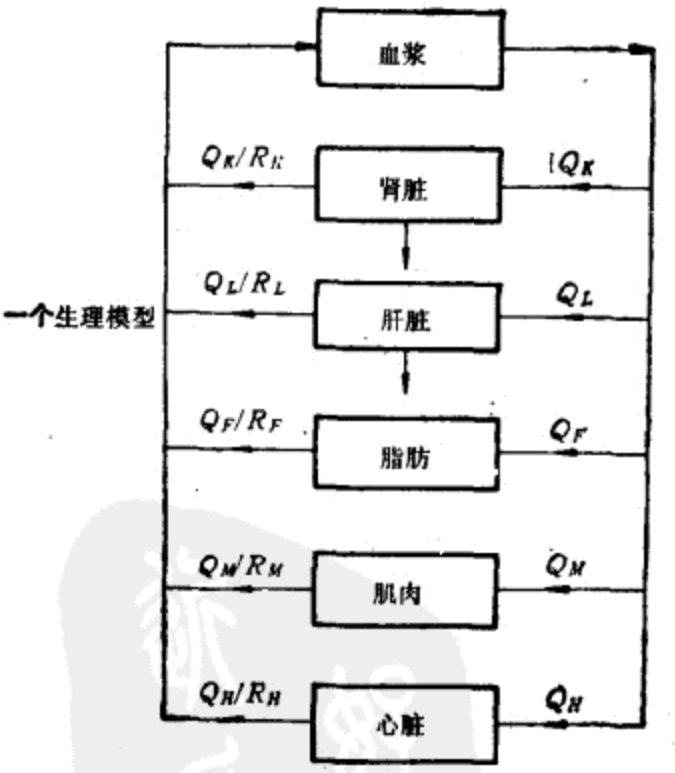


图 6.7　磺胺噻唑在猪体内分布的生理模型．

在的生理学意义，比如分别代表血液、肝脏、肾脏、心脏、肌肉等等. 通常各室之间借助于血液循环联结成一个动力学系统.

图 6.7是表示磺胺噻唑在猪体内分布的一个生理模型[10]，该模型由代表血浆、肾脏、肝脏、脂肪、肌肉及心脏共6个房室组成，来自血浆室的血流进入各房室的速率依次用 Q_K, Q_L, Q_F, Q_M 及 Q_H 表示；各 R 代表组织对血浆的平衡常数，即药物分布平衡时相应组织中的药物浓度对血浆药物浓度之比值. 肾脏和肝脏分别为药物的排泄和代谢器官，用 E_K 和 E_L 分别代表其药物清除率（单位为 ml/min，表示单位时间内有多少分布容积中的药物被清除）.

根据质量平衡原理，可列出各房室相应的微分方程：

$$\begin{cases} V_p \cdot \dfrac{dc_p}{dt} = \dfrac{Q_K}{R_K} \cdot c_K + \dfrac{Q_L}{R_L} \cdot c_L + \dfrac{Q_F}{R_F} \cdot c_F + \dfrac{Q_M}{R_M} \cdot c_M + \dfrac{Q_H}{R_H} \cdot c_H - (Q_K + Q_L + Q_F + Q_M + Q_H) \cdot c_p \\ V_K \cdot \dfrac{dc_K}{dt} = Q_K \cdot c_p - \dfrac{Q_K}{R_K} \cdot c_K - \dfrac{E_K}{R_K} \cdot c_K \\ V_L \cdot \dfrac{dc_L}{dt} = Q_L \cdot c_p - \dfrac{Q_L}{R_L} \cdot c_L - \dfrac{E_L}{R_L} \cdot c_L \\ V_F \cdot \dfrac{dc_F}{dt} = Q_F \cdot c_p - \dfrac{Q_F}{R_F} \cdot c_F \\ V_M \cdot \dfrac{dc_M}{dt} = Q_M \cdot c_p - \dfrac{Q_M}{R_M} \cdot c_M \\ V_H \cdot \dfrac{dc_H}{dt} = Q_H \cdot c_p - \dfrac{Q_H}{R_H} \cdot c_H \end{cases} \tag{6-72}$$

其中各个 V 代表各房室的容积，各个 c 代表各房室中的药物浓度.

为了求解微分方程组(6-72),需知各个 V、Q、R 及 E 的值. 这些生理模型参数常从已往资料中查得，或按已知的经验公式推算，必要时需从动物实验中作出估计. 表 6.3 给出了上述生理模型的有关参数. 这样,在一定的初始条件下,方程组(6-72)就可用数值方法求解.

表 6.3 磺胺嘧啶在猪(34kg)中分布的参数

进入各器官的血流 (ml/min)	器官容积 (ml)	组织对血浆的平衡常数	组织清除率 (ml/min)
$Q_M = 280$	$V_M = 18300$	$R_M = 0.4$	
$Q_F = 10$	$V_F = 9610$	$R_F = 0.2$	
$Q_L = 460$	$V_L = 790$	$R_L = 1.0$	$E_L = 76.8$
$Q_K = 330$	$V_K = 165$	$R_K = 3.0$	$E_K = 61.8$
$Q_H = 97$	$V_H = 200$	$R_H = 0.55$	
	$V_P = 1610$		

与经典的房室模型比较，生理模型有几个明显的优点：① 能真实反映药物浓度在任何组织器官中随时间变化的过程,从而对药物的体内过程获得更深刻的了解；② 由于生理模型参数都与生理学、解剖学或生理化学相对应,因而，生理或病理功能的改变所致药物处置动力学的变化，可以通过对模型参数作相应的改变来预测；③ 同一生理模型常适用于不同种属的动物,因而,由一种动物研究所获得的药物信息，就有可能适当地类推到别的动物乃至人.

容易看出，生理模型研究有着深远的意义，但难度较大，尤其是有些模型参数不易获得. 我们相信，生理模型的研究将会随着科学技术的发展而发展.

五、药动-药效学模型

药动学是研究一次或多次给药后，药物浓度随时间变化

的过程．通常的药动学模型把药物浓度表示为剂量和时间的函数．药效动力学（pharmacodynamics）简称药效学，研究的是药物浓度与药理效应之间的关系；药效学模型一般描述效应与浓度之间的定量关系．因此，药动学和药效学可用下图示意：

剂量——药动学——浓度
浓度——药效学——效应

由于两者都与药物浓度有关，结合在一起便可比较完整地描述剂量-效应关系，如下图所示：

剂量——药动学——浓度——药效学——效应

这意味着可将药动学与药效学统一起来加以研究．

应用房室分析研究剂量-效应关系表明，许多药物的效应与中央室（血浆、血清等）或周边室（组织室）中的药物浓度密切相关，从而根据测得的药物浓度即可直接预测药理效应．但也有一些药物没有这种相关关系，不能由所测的浓度直接预报效应的大小．前者称为直接效应，后者称为间接效应．我们仅简述直接效应．

具有直接效应的药物，其效应与浓度之间的关系，常可用下式描述[11]：

$$E = \frac{E_{max} \cdot c^s}{Ec_{50}^s + c^s} \tag{6-73}$$

方程(6-73)称为 Hill 方程，其中 E 代表效应强度，E_{max} 为最大效应强度，c 为体液中或作用部位的药物浓度，Ec_{50} 为达到 E_{max} 值的 50% 时的药物浓度，s 为有关曲线斜率的常数．

有时，将 (6-73) 式稍加变形，改写为

$$E = \frac{E_{max} \cdot c^s}{(1/Q) + c^s} \tag{6-74}$$

其中Q为常数. 为便于估计参数s和Q,可将上式线性化,写成

$$\log \frac{E}{E_{max}-E} = s \cdot \log c + \log Q \qquad (6\text{-}75)$$

其中对数通常取e或10为底.

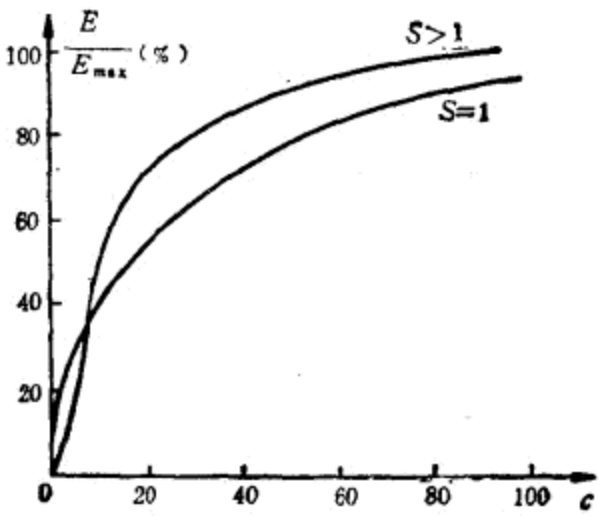


图 6.8 方程 (6-73) 所表示的曲线.

方程 (6-73) 或 (6-74) 所表示的曲线如图 6.8 所示. $s=1$ 时,是双曲线;一般是S形曲线.

实际应用中,常取对数浓度为横轴,取最大效应百分比为纵轴,此时,S形就更为明显(图 6.9),尤其是临床上最关注的E_{max}的20—80%的一段,可近似地作直线处理,表为

$$E = s \cdot \log c + I \qquad (6\text{-}76)$$

其中s和I分别为该直线的斜率和截距.

假定某药快速静注后,显示一室模型的特征,则由 (6.4) 式,有

$$\ln c = \ln c_0 - Kt$$

同时,由 (6-76) 式有 $\ln c = (E - I)/s$,从而 $\ln c_0 = (E_0 -$

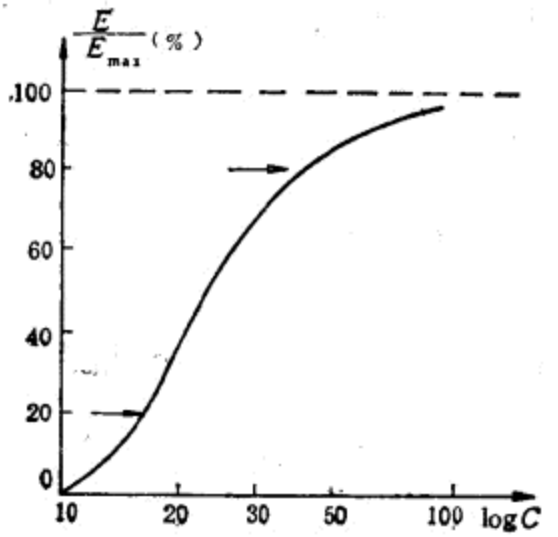


图 6.9　方程 (6-73) 所表示的曲线(横轴为对数尺度).

$I)/s$,于是,代入上式得

$$\frac{E-I}{s}=\frac{E_0-I}{s}-Kt$$

简化后得

$$E=E_0-sKt \qquad (6\text{-}77)$$

其中 E_0 为药物静注后即刻的效应强度. 由此可见,在此情况下效应强度随时间直线下降.

上述直接效应的研究包含着一个基本假设: 药理效应是与接受大量药物分子的血浆或别的药动学房室联系在一起的. Sheiner 等人认为[12],没有先验的理由可假定药物作用部位在动力学上与接受大量药物的部位相对应. 他们提出一个假设的"效应"室来与血浆室 (即 1 室) 相联系,从血浆室至效应室的药物转运虽是一级速率过程,但此速率常数 (k_{1e}) 相对于模型中最小的速率常数来说也是很小的, 从而药物往效应室转运可略而不计, 不影响血药浓度-时间曲线,不改变药动学模型原有的特性, 而药物从效应室消失则借第二个一级速

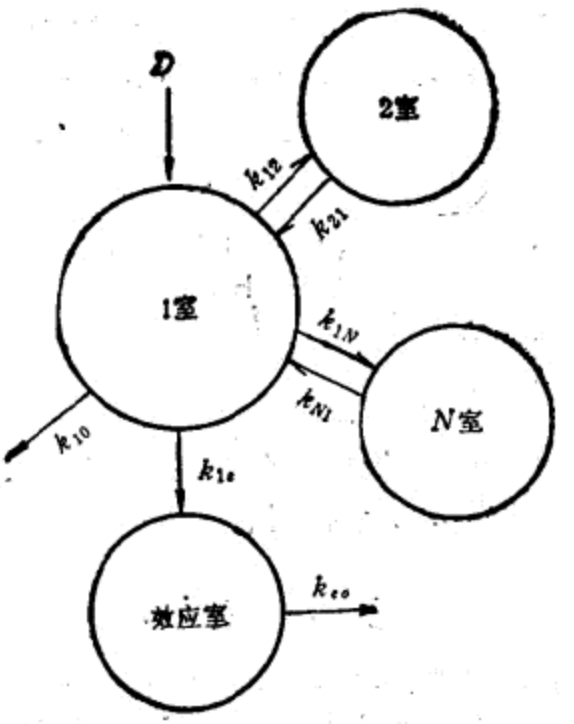


图 6.10　一种药动-药效学联合模型.

率常数 k_{e0} 表示，这种药动-药效学联合模型如图 6.10 所示.

如以 X_e 代表效应室中的药量，则应满足下列微分方程:

$$\frac{dX_e}{dt} = k_{1e}X_1 - k_{e0}X_e \tag{6-78}$$

其中 X_1 为 1 室的药量. 在一次快速静注剂量 D 的情况下，对于一室模型，已知 $X_1 = De^{-Kt}$，代入上式可得

$$X_e = \frac{k_{1e}D}{k_{e0} - K}(e^{-Kt} - e^{-k_{e0}t}) \tag{6-79}$$

相仿地，可导出其他情况下效应室药量的方程. 例如，在一室模型、一级吸收时，有

$$X_e = \frac{k_{1e}k_aFD}{(K - k_a)(k_{e0} - k_a)}e^{-k_at} + \frac{k_{1e}k_aFD}{(k_a - K)(k_{e0} - K)}e^{-Kt} + \frac{k_{1e}k_aFD}{(k_a - k_{e0})(K - k_{e0})}e^{-k_{e0}t} \tag{6-80}$$

在效应室达到稳态时，应有 $dX_e/dt = 0$，由 (6-78) 式就有 $k_{1e}X_1 = k_{e0}X_e$，从而 $X_1 = k_{e0}X_e/k_{1e}$，除以 1 室容积 V_1，便得稳态血药浓度 $c_{ss} = k_{e0}X_e/(k_{1e}V)$，代入 Hill 方程 (6-73) 则得

$$E = \frac{[k_{e0}X_e/(k_{1e}V_1)]^r}{[Ec_{ss}(50)]^r + [k_{e0}X_e/(k_{1e}V_1)]^r} \qquad (6\text{-}81)$$

这里，效应强度 E 表为最大效应强度的分数 ($0 \leqslant E \leqslant 1$)。

Sheiner 等人将上述药动-药效学联合模型应用于 d-筒箭毒碱，结果对血浆药物数据和药理效应数据都能很好地拟合，显示了这类模型的实际价值。

参 考 文 献

[1] 周怀梧，《数理医药学》，上海科学技术出版社，1983.

[2] Teorell, T., *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **57**, 205(1937).

[3] Teorell, T., *ibid.*, **57**, 226(1937).

[4] Yamaoka, K., Nakagawa, T., Uno, T., *J. Pharmacokin. Biopharm.*, **6**, 547(1978).

[5] Tanigawara, Y., Yamaoka, K., Nakagawa, T., Uno, T., *J. Pharm. Sci.*, **71**, 1129(1982).

[6] Chiou, W. L., *ibid.*, **68**, 1546(1979).

[7] Benet, L. Z. & Galeazzi, R. L., *ibid.*, **68**, 1071(1979).

[8] Gibaldi, M. & Perrier, D., "Pharmacokinetics", 2nd Edition, Marcel Dekker, 1982.

[9] 周怀梧，生物数学学报，**1**(1)，(1986).

[10] Duddy, J., Hayden, T. L., Bourne, D. W. A., Fiske, W. D., Benedek, I. H., Stanley, D., Gonzalez, A., Heierman, W., *J. Pharm. Sci.*, **73**, 1525 (1984).

[11] Wagner, J. G., "Fundamentals of Clinical Pharmacokinetics", Drug Intelligence Publications, Hamilton, 1975.

[12] Sheiner, L. B., Stanski, D. R., Vozeh, S., Miller, R. D., Ham, J., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **25**, 358(1979).

第七章　数量分类学

徐　克　学
（中国农村发展研究中心）

一、数量分类学的发展情况

数学应用于生物分类学产生一门分支边缘学科——数量分类学．这门学科使用数学方法去研究和解决生物学中的分类问题．生物分类与其关系最密切，因此也被生物学家看作生物分类学的一个分支．

数量分类学产生于本世纪50年代末期，当时生物分类学的状况如下：① 从林奈开始，经历了漫长的发展历史，被描述定名的物种已超过百万，积累的资料愈来愈多，分类学家的分类工作愈来愈感到困难，迫切需要谋求方法上的改进；② 居群概念的引进，分类学的研究摆脱了模式标本的束缚，分类工作开始从生物个体转向居群，需要统计的方法，需要定量的观点；③ 生物学及其边缘学科的发展，从细胞学、胚胎学、生理学、生态学、生物化学和分子生物学等，多方面提供了大量新的分类依据，打破了生物分类学传统的思想方法和工作方法；④ 社会进步、新领域的开发，从农业、医药、环境等生产实践中，向生物分类学提出新的要求；⑤ 科学技术的进步，先进仪器和新技术的使用，生物现象的研究和描述开始数量化．所有这一切都促使生物学家必须抛弃旧的传统的观点，代之以新的思想方法，全面地认识种类繁多的生物世界，精确地

说明物种在进化系统中所处的位置．生物分类学需要数学方法．

有了需要，没有发展的条件，也不可能产生数量分类学．用数学方法解决分类问题，长期未能得到发展，30 年代美国心理学家 R. C. Tryon，首创聚类分析方法研究心理学．数学分类的方法一经突破发展很快．首先在统计数学中的多元分析理论得到发展，作为专门解决分类问题，又分化出一个新的分支，聚类分析，也称分类分析．统计数学和聚类分析成为数量分类学早期的数学理论基础．

分类工作需要做大量数值计算，没有先进的计算工具几乎很难完成．电子计算机应用的普及也是数量分类学创立和发展的基本条件．

数量分类方法产生以后，在生物分类学得到广泛应用．不到 6、7 年，发表有关数量分类学的论文在数百篇以上．1963 年，《数量分类学原理》(Principles of Numerical Taxonomy) 一书出版，作者 R. R. Sokal 和 P. H. A. Sneath 对数量分类方法做了全面的总结．该书的再版本 (1973 年) 以更大的篇幅进行系统的论述．这两本书是数量分类学的重要著作．

数量分类学的发展并不是一帆风顺的，创立的初期它遭受到许多保守学者的激烈反对，50 年代以后，生物分类学逐渐形成表征系统学派 (phenetic systematic school)、分支系统学派 (cladistic systematic school) 和综合系统学派 (synthetic systematic school) 三足鼎立的局面．采用数学方法进行生物分类最初被表征系统学派所接受．数量分类学有过一段与表征分类观点相结合的发展历史．因而人们常常把表征学派称为数量分类学派．由于数学方法的介入，生物分类学领域掀起了一场空前的大论战，争论的余波延续至

今.

这场论战争论的内容分两个方面. 一方面属于分类的生物学基本原理;另一方面属于分类的方法,也就是要问生物分类是否可以采用数学方法, 是否可以使用计算机? 数学方法获得的分类结果是否可靠? 这两个方面是性质截然不同的问题. 对于争论的后者,分类学的实践作出了回答, 从 50 年代到 60 年代, 生物学家做了大量生物分类学的验证工作,人们在传统分类的基础上,再次使用数学方法,实践证明数学方法不仅可信而且胜过传统的分类. 数量分类方法摆脱了传统分类的主观性, 能够比较客观地、全面地、精确地确定生物的分类系统关系. 60 年代以后数量分类方法被愈来愈多的生物学家所接受,在生物分类中得到广泛的应用.

数量分类学进一步的发展还产生了分支分类的数学方法. 这方面 J. H. Camin 和 R. R. Sokal 首先提出简约进化的原则, 为分支分类方法奠定了一条重要的理论基础. 简约进化原则指出生物进化的过程其性状状态的改变取最少进化步. 单元法就是基于这个原则的一种分支分类方法. 此外还有 Wagner 的网络法、合谐法 (compatibility method). 分支分类的数学基础主要是组合数学中的图论, 许多方法需要画出演化树, 最后都归结于构造图论中的最小生成树 (minimal spanning free).

分支分类的数学方法产生以后, 发展很快. 在古生物学和进化理论的研究中获得广泛应用, 因为在这些领域分支性的谱系关系比表征性的关系更重要. 80 年代在分子进化和分子遗传理论中大量应用分支分类方法. 大分子生命物质如核酸和蛋白质,它们的分子结构被阐明以后,利用分支分类的数学方法来探索生命进化的过程, 这是生物分类系统学研究中的重大进展.

二、数量分类学的基本概念和原始数据的获得和处理

何谓分类？中国有句俗话"物以类聚"．这是一句非常形象而通俗的表述．它的意思是说，许多事物依据它们所具有的特点，相类似者聚集在一起．

从这个意思去理解分类概念，分类必须具有两个要素，其一是被分类的对象，其二是分类的依据．

分类的对象是由许多被分类的实体组成的集合，称这个集合为被分类群．被分类群中每一个被分类的实体是分类的基本单位，称为操作分类单位（operational taxonomic unit），简写作分类单位(OTU)．

分类的依据取决于被分类群中分类单位的表现性状．所谓性状（character），就是一个分类单位区分于其他分类单位的性质、特征或属性．一个分类单位对某个性状所呈现的状态，称为该性状的性状状态（character states），简称为状态．分类就是将被分类群中所有分类单位，依据其性状状态作出划分或聚合．经过分类，获得的分类单位集合称为分类群(taxon)．

我们用数学的语言来描述分类概念，可以先把性状看作是该性状所有可能的性状状态为元素构成的性状集合．所谓分类依据，就是被分类集合到性状集合上的映象．分类，就是根据这种映象，将被分类群分为一系列的分类群(子集合)．

分类从形式上区分，产生以下相互对立的概念：

重叠与非重叠的分类，允许某一分类单位同时属于不同的分类群，称这样的分类是重叠的；否则是非重叠的．

一元的与多元的分类．仅仅依据一个性状而作的分类称

为一元的分类；依据多个性状而得到的分类称为多元的分类。

系统与非系统的分类。分类群具有系统的隶属关系，这样的分类称为系统的分类；否则称为非系统的分类。

聚合的与划分的分类，这里是指分类进行的过程。先把被分类对象看成一个分类群，然后划分为许多小的分类群，这个分类过程称为划分的分类；相反，先把每一个 OTU 看作是分类群，再把许多分类群聚合在一起形成新的分类群，这是聚合的分类。

分类的基本单位是什么？Hennig 曾指出："生物系统的基本元素是一个个体在时间上的一个点"。传统分类曾经把物种当作最基本的单位，然而对物种概念的混乱，至今没有一个比较严谨的定义。实际上，现代分类学已经把飞跃式进化的居群认为是分类的基本单位。数量分类学也仍然恪守这个原则。但是在具体的分类工作中，数量分类可以根据需要，取生物类群的任何一个中间等级当作分类单位。等级的排列次序如下：

个体——居群——种——属——科——目——纲——门

性状的选取要比确定分类单位复杂得多。首先性状的来源是多方面的，有来自形态学、地理学、生理学、细胞学、生物化学、分子生物学、生态学……。

依性状状态的展开不同，性状可分为二元性状、连续数值性状、有序多态性状和无序多态性状。

从性状载赋的形式不同，又可区别为具体性状和非具体性状。生物体的大小、形状、构造、颜色、类型、质地和化学组成等，这些性状由生物体直接承载，一般都可以从活的个体或标本直接获得，称为具体性状。反之，无法从相对静止的个体和死去的标本所获得的性状，而是生命活动过程的表现，这些

性状称为非具体性状，如地理分布、生活习性、生理反应、植物的花期、果期、对病虫害的抵抗能力等都是非具体性状。

数学方法的使用，出现了用数学运算得到的性状。例如两个数量性状的比值，早已被分类学家采用。又譬如人参属的分类中采取小叶横向不对称系数、小叶纵向不对称系数和某些数值性状的标准差。这些性状的意义比较抽象，只能借助数学工具理解其意义。由此又产生一个新概念：从观察、记录直接获得的性状称为基本性状；反之，必须通过数学方法间接获得的性状，称为导出性状。导出性状的出现是一件很有意义的事，它说明数学方法为性状的选择和利用，开拓出新的方向。

性状的选择对分类运算的结果至关重要，在分类工作中要注意性状的同源性、相关性和稳定性。

克服性状不稳定的数学方法是对数据进行数学变换。例如前面所举以两个数值性状的比值代替原来的性状。再例如化学分类学中以各种化学成分组成的百分比值代替绝对含量。有人建议用性状回归方程的回归系数代替原有的性状。无疑，这些通过数学方法得到的导出性状都比原来的性状稳定，能更好地反映具有分类意义的变化。

性状确定以后，通过观察、度量得到全部分类单位和性状的状态记录。由于这些记录不完全是数值形式，尚不能进行数学运算。对原始记录还需要通过编码处理，对所有状态记录都改变成数值形式。不同的性状采用不同的编码方法：

(i) 数值性状　以整数和实数所表示的性状称为数值性状。例如生物形态学的各种度量，长度、面积、体积、角度和重量等；生物组织器官各部分构成的数量；各种实验和仪器测试的数据；由这些基本性状产生的各种导出性状都属于数值性状。数值性状本身就是数值，是最适于定量运算的性状，只

要数值的大小能体现分类学意义，一般无需编码就可以投入运算。

(ii) 二元性状 表现为对立面两种状态的性状称之为二元性状. 例如有花植物的花冠是合瓣还是离瓣、心皮是合生还是离生、果实开裂与否；动物是脊椎动物还是无脊椎动物、胎生还是卵生、冷血还是温血. 在微生物学中各种生理、生化和营养性状几乎都是二元性状.

二元性状的编码很简单，将两个状态分别以“0”和“1”表示. 通常肯定状态为 1，否定状态为 0.

(iii) 有序多态性状 表现为三个状态以上，能排列在一定次序上的性状称为有序多态性状. 例如生物体表被毛性状有无毛、微毛、多毛、密毛；植物地理学中某种植物在某地区的分布是无、稀有、有、丰富.

有序多态性状的状态个数一般是有限的，又因为是有序的，可以将性状状态依次排列，然后以非负整数 0, 1, 2, …, n 分别表示 $n+1$ 个状态.

(iv) 无序多态性状 表现在三个状态以上，不能排成次序的性状称为无序多态性状. 例如植物的花序有单生、总状、伞形、伞房、穗状、头状……；花冠有唇形、蝶形、舌状、十字形、……；昆虫的翅有直翅、膜翅、鳞翅、鞘翅……；昆虫的口器有咀嚼式、针吸式、虹吸式、舐吸式…….

无序多态性状最通用的编码方法是依每个性状状态的出现与否，分解成多个二元性状. 如果状态个数较多，这个方法不仅使原始数据变得十分庞大，而且把一个性状扩充成许多性状，加重了这个性状的意义，这是不合理的.

比较合理的解决办法是根据其实际意义作适当的分解. 例如玫瑰、槐、桔梗、薄荷、蒲公英等 5 种植物的花冠类型，这个性状属无序多态的可分解编码，如表 7.1.

表 7.1

分类单位	花冠类型	花冠合生与否	花冠辐射对称与否	花冠是唇形与否
玫　瑰	蔷薇形花冠	0	1	0
槐	蝶形花冠	0	0	0
桔　梗	钟形花冠	1	1	0
薄　荷	唇形花冠	1	0	1
蒲公英	舌形花冠	1	0	0

无序多态性状表现最复杂，它难于用有序的数值进行编码，成为使用数学工具解决分类问题的最大障碍，直到今天尚不能十分满意地解决编码问题。

编码以后的原始数据写成矩阵，如果有 t 个分类单位、n 个性状，得 t 行 n 列矩阵，该矩阵称为原始数值矩阵。

$$Y=\begin{bmatrix} y_{11} & y_{12}\cdots y_{1n} \\ y_{21} & y_{22}\cdots y_{2n} \\ \cdots\cdots & \\ y_{t1} & y_{t2}\cdots y_{tn} \end{bmatrix}$$

在原始数值矩阵中，各个性状的数值来源不同，度量的单位和度量的方法不同，因此每个性状下的数值大小和变化幅度也不同。这些差异不具有分类意义，它会给相似性的比较带来不合理的干扰。为了消除这些干扰需要做数值变换，通常采用基于统计学的标准化变换。

变换的数学计算如下：

先求每个性状下的平均值和标准差：

$$\bar{y}_j=\frac{1}{t}\sum_{k=1}^{t}y_{kj};\quad (j=1,2,\cdots,n)$$

$$s_j=\left[\frac{1}{t-1}\sum_{k=1}^{t}(y_{kj}-\bar{y}_j)^2\right]^{\frac{1}{2}}\quad (j=1,2,\cdots,n)$$

然后作变换

$$x_{ij}=\frac{y_{ij}-\bar{y}_j}{s_j}\qquad\begin{pmatrix}i=1,\ 2,\cdots,\ t\\ j=1,\ 2,\cdots,\ n\end{pmatrix}$$

原始数值矩阵经过标准化变换以后，y_{ij} 被 x_{ij} 所替代．这时每个性状的平均值为0，标准差为1．性状之间那些不具有分类意义的差异已经被消除．数量分类学的数学计算工作，在已经标准化的原始数值矩阵上进行．

三、相似性系数

亲缘关系是生物学中一个十分重要的概念．数量分类学引进比亲缘关系更广泛的概念，即相似性．相似程度的数值表示称为相似性系数．相似性系数的出现是生物分类朝定量方向发展的重要标志．对它的计算，一直是分类运算过程中一个十分重要的步骤．目前，相似性系数有5个主要类型：距离系数、相关系数、联合系数、信息系数和模糊系数，本节将介绍前3种系数．

（一）距离系数（distance coefficients）

标准化以后的数值矩阵如下：

$$\begin{array}{cc} & \text{性状}\\ & \begin{array}{cccc}1 & 2 & \cdots & n\end{array}\\ \text{OTU's}\begin{array}{c}1\\2\\\vdots\\t\end{array} & \begin{bmatrix} x_{11} & x_{12} & \cdots & x_{1n}\\ x_{21} & x_{22} & \cdots & x_{2n}\\ & \cdots\cdots & & \\ x_{t1} & x_{t2} & \cdots & x_{tn}\end{bmatrix}\end{array}$$

常见的距离系数计算公式有：

平均欧氏距离系数

$$d_{ij}=\left[\frac{1}{n}\sum_{k=1}^{n}(x_{ik}-x_{jk})^2\right]^{\frac{1}{2}}$$

绝对值距离系数

$$d_{ij}=\sum_{k=1}^{n}|x_{ik}-x_{jk}|$$

Minkowski 距离系数

$$d_{ij}=\left[\sum_{k=1}^{n}|x_{ik}-x_{jk}|^r\right]^{\frac{1}{r}}$$

Canberra 距离系数

$$d_{ij}=\sum_{k=1}^{n}\frac{x_{ik}-x_{jk}}{|x_{ik}|+|x_{jk}|}$$

C. R. L. 系数

$$d_{ij}=\left[\frac{1}{n}\sum_{k=1}^{n}\frac{(\bar{x}_{ik}-\bar{x}_{jk})^2}{\frac{s_{ik}^2}{m_i}-\frac{s_{jk}^2}{m_j}}\right]^{\frac{1}{2}}-\frac{2}{n}$$

其中 $\bar{x}_{ik}$ 和 $\bar{x}_{jk}$ 分别表示数据 x_{ik} 和 x_{jk} 全部取样的平均值；s_{ik} 和 s_{jk} 分别表示数据 x_{ik} 和 x_{jk} 全部取样值的标准差；m_i 和 m_j 分别表示分类单位 i 和 j 的取样多少。

Mahalanobis 系数

$$d_{ij}=\sum_{l=1}^{n}\sum_{k=1}^{n}a_{kl}(x_{il}-\bar{x}_i)(x_{jk}-\bar{x}_j)$$

其中 $\bar{x}_i$ 和 $\bar{x}_j$ 分别表示分类单位 i 和 j 对于全部性状的平均值。

距离系数满足以下 3 条基本性质：

(i) $d_{ij}\geqslant 0$，当且仅当分类单位 i 与 j 相同时，等式成立。

(ii) $d_{ij}=d_{ji}$。

(iii) $d_{ij}\leqslant d_{ik}+d_{kj}$。

前两条性质容易理解，最后一条性质是几何学中的三角形不等式，有时被改换成更严格的条件：

$$d_{ij} \leqslant \max\{d_{ik}, d_{kj}\}$$

（二）相关系数（correlation coefficient）

统计数学中的相关系数被移植到数量分类学中来，描述生物之间的相似性关系。相关系数的计算公式如下：

$$r_{ij} = \frac{\sum_{k=1}^{n} (x_{ik} - \bar{x}_i)(x_{jk} - \bar{x}_j)}{\left[\sum_{k=1}^{n} (x_{ik} - \bar{x}_i)^2 \sum_{k=1}^{n} (x_{jk} - \bar{x}_j)^2\right]^{\frac{1}{2}}}$$

其中 $\bar{x}_i = \frac{1}{n}\sum_{k=1}^{n} x_{ik}$，$\bar{x}_j = \frac{1}{n}\sum_{k=1}^{n} x_{jk}$。

在实际计算工作中常常采用另一种计算公式，当编写电子计算机程序时会感到下面的公式有许多优越性：

$$r_{ij} = \frac{\sum_{k=1}^{n} x_{ik}x_{jk} - \frac{1}{n}\left(\sum_{k=1}^{n} x_{ik}\right)\left(\sum_{k=1}^{n} x_{jk}\right)}{\left\{\left[\sum_{k=1}^{n} x_{ik}^2 - \frac{1}{n}\left(\sum_{k=1}^{n} x_{ik}\right)^2\right]\left[\sum x_{jk}^2 - \frac{1}{n}\left(\sum_{k=1}^{n} x_{jk}\right)^2\right]\right\}^{\frac{1}{2}}}$$

相关系数值的变化范围在区间 $[-1, 1]$ 之间。用它来表示相似性程度，值的变化与距离系数有着相反的意义。如果用它来描述亲缘关系，相关系数值越大，亲缘关系越近；反之，值越小，亲缘关系越疏远。

相关系数满足下面两条基本性质：

(i) $-1 \leqslant r_{ij} \leqslant 1$，当且仅当 $x_{ik} = cx_{jk}$（常数 $c \neq 0$，$k = 1, 2, \cdots, n$）时，$r_{ij} = \begin{cases} 1 & (c > 0) \\ -1 & (c < 0) \end{cases}$

(ii) $r_{ij} = r_{ji}$。

（三）联合系数（association coefficient）

当原始数据是二元数据时，由于数据的结构比较特殊，相似性系数的计算另自构成一套特殊的方法．这种情形，数据不须标准化处理，相似性系数可以直接从原始数据进行计算．

两个分类单位 i 和 j，如果都是二元性状数据，两个分类单位的比较，在一个性状上只有四种可能出现的情形，即 1 与 1，1 与 0，0 与 1，0 与 0，对它们的计数可以作出列联表．

		OTU_j	
		1	0
OTU_i	1	a	b
	0	c	d

$$n = a + b + c + d$$

凡联合系数都由 a，b，c 和 d 这四个数值而获得．联合系数的种类繁多，下面收集了常用的计算公式：

(i) $s_{sm} = \dfrac{a+d}{n}$.

(ii) $s_{rr} = \dfrac{a}{n}$.

(iii) $s_j = \dfrac{a}{n-d}$.

(iv) $s_c = \dfrac{2a}{2a+b+c}$.

(v) $s_k = \dfrac{a}{2}\left(\dfrac{1}{a+b} - \dfrac{1}{a+c}\right)$.

(vi) $s_\phi = \dfrac{ad-bc}{\sqrt{(a+b)(a+c)(b+d)(c+d)}}$.

联合系数的这些计算公式中，b 与 c 总是相互对称的；然而 a 与 d 却不尽然，a 与 d 在计算公式中所处的地位有时不对称，它反映了在实际问题中会出现性状编码 1 与 1 的匹配和 0 与 0 的匹配具有不等价的生物学意义。如生物地理学的研究常常出现这种情形。

联合系数数值的变化范围不一致，但是系数值变化方向所体现的生物学意义与相关系数相同。换句话说，联合系数值大，代表两 OTU's 之间相似性程度大，反之类似。

四、聚类运算

在相似性系数矩阵的基础上进行聚类运算，聚类运算的方法很多、手续复杂，它是整个数量分类工作最重要的环节。下面就距离系数的最短距离法说明聚类运算的运算过程。

聚类运算由多次循环步骤组成。运算一开始先把每一个 OTU 看作是一个类群。每一次循环，从类群之间的相似性矩阵中选取最小值，距离最小意味着相应两个类群之间的相似性最接近，应当把这样的一对类群结合在一起，形成一个新的类群。新类群建立以后，还要确定新类群与其他类群的相似性距离系数。作为最短距离法，新类群的系数就取原来结合之前两个类群的系数的最小值。这样包括新类群在内，所有的类群之间，它们的系数又重新构成一个矩阵。在新的矩阵上转入下一次循环运算。每循环一次，将有一对类群被归并成一个新类群，相似性系数矩阵的阶数也跟随着降低一阶，如此循环运算继续下去，直到所有的类群都被结合成为一个大的类群为止，聚类运算结束。最后把运算过程作出树系图 (dendrogram)。

下面以 Anderson 对桦木科的距离系数矩阵为实例，给

出聚类运算的演算过程：

第一次循环 M_0 中 d_{12} 最小，将类群1与2合并得类群7，结合水平 $d_{12}=1.6$，按照最小值决定新类群的距离系数，得矩阵 M_1。

相似性距离矩阵 M_0

1	0					
2	1.6	0				
3	2.1	3.3	0			
4	3.1	3.6	2.4	0		
5	5.1	5.2	5.2	4.8	0	
6	5.8	6.1	6.0	5.0	3.5	0
	1	2	3	4	5	6

第二次循环 M_1 中 d_{37} 最小，将类群3与7合并得类群8，结合水平 $d_{37}=2.1$，按照最小值决定新类群的距离系数，得矩阵 M_2。

M_1

7	0				
3	2.1	0			
4	3.1	2.4	0		
5	5.1	5.2	4.8	0	
6	5.8	6.0	5.0	3.5	0
	7	3	4	5	6

第三次循环 M_2 中 d_{48} 最小，将类群4与8合并，得类群9，结合水平 $d_{48}=2.4$，按照最小值决定新类群的距离系数，得矩阵 M_3。

M_2

8	0			
4	2.4	0		
5	5.1	4.8	0	
6	5.8	5.0	3.5	0
	8	4	5	6

第四次循环　M_3 中 d_{56} 最小，将类群 5 与6 合并，得类群 9，结合水平 $d_{56}=3.5$，按照最小值决定新类群的距离系数，得矩阵 M_4

M_3

9	0		
5	4.8	0	
6	5.0	3.5	0
	9	5	6

第五次循环　将仅有的一对类群 9 与 10 合并，结合水平 $d_{9\,10}=4.8$。

9	0	
10	4.8	0
	9	10

将以上运算过程画成树系图（图 7.1）。图的分支末端代表分类单位，树状的图形表示它们逐个结合的过程。树系图体现了类群的隶属关系，这就是分类工作所需要的结果。

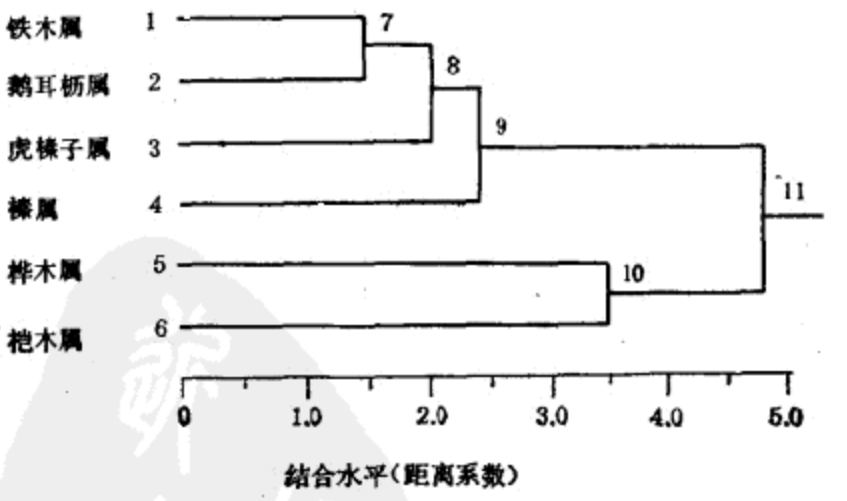


图 7.1　桦木科分类树系图。

聚类运算的每一次循环中，新系数的取值将决定整个结

表 7.2　系统聚类法参数表

方　　法			α_p	α_q	β	γ
单 链 法		最短距离法	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	0	$-\frac{1}{2}$
全 链 法		最长距离法	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	0	$\frac{1}{2}$
平均链法	中间距离法	WPGMA 法 ($\beta=0$) 中线法 ($\beta=-\frac{1}{4}$)	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$-\frac{1}{4}\leqslant\beta\leqslant 0$	0
	离差平方和法		$\frac{n_i+n_p}{n_i+n_r}$	$\frac{n_i+n_q}{n_i+n_r}$	$\frac{-n_i}{n_i+n_r}$	0
	重心法		$\frac{n_p}{n_r}$	$\frac{n_q}{n_r}$	$\frac{-n_pn_q}{n_r^2}$	0
	类平均法 UPGMA 法		$\frac{n_p}{n_r}$	$\frac{n_q}{n_r}$	0	0
	可变类平均法		$\frac{(1-\beta)n_p}{n_r}$	$\frac{(1-\beta)n_q}{n_r}$	$\beta<1$	0
	可变法		$\frac{1-\beta}{2}$	$\frac{1-\beta}{2}$	$\beta<1$	0

合过程，对新系数不同的计算方法又可导出不同的分类结果．因此，新系数的计算方法成为聚类运算的关键．

前面所举的例子属于最短距离法．如果新系数的值从最小改换成最大，就得到最长距离法；如果改换成各种形式的平均值，就得到各种平均距离的聚类法．60 年代末期 Lance、Williams 和 Wishart 对新系数的计算给出统一的公式．在公式中有一组待定参数，每一组参数确定一种聚类方法．公式以距离系数写出如下：

$$d_{ir}^2 = \alpha_p d_{ip}^2 + \alpha_q d_{iq}^2 + \beta d_{pq}^2 + \gamma |d_{ip}^2 - d_{iq}^2| \qquad (7\text{-}1)$$

其中 d_{ip}、d_{iq} 和 d_{pq} 表示结合前类群之间的距离，d_{ir} 表示聚合后的新距离系数，符号中的下角标代表类群的编号；α_p、α_q、β 和 γ 是待定参数．

表 7.2 给出各种不同的待定参数，目前已经有多种聚类运算方法被总结在统一的公式 (7-1) 中．这种统一为电子计算机运算编写程序带来极大的方便．公式 (7-1) 和表 7-2 所决定的聚类方法只对距离系数而言．实际上如果把公式 (7-1)中的平方都取消，也适合于相关系数和联合系数．

以上所讨论的聚类方法，得到的是具有系统的隶属关系，因此被称为系统聚类法．系统聚类法发展最早，是一种比较成熟的聚类方法，今天已被广泛应用于各种分类工作中．

五、分类数学方法的多样性

分类工作的重要性，吸引了许多数学家致力于分类数学方法的研究．不同的数学工具产生了不同的聚类方法．前一节的系统聚类法是由几何、代数和简单统计运算所组成的分类方法．以下对几种主要方法作简单介绍．

主分量分类法是另一种经常被生物学家采用的分类方

法，它的数学基础是多元统计数学中的主分量分析．在分类问题中，众多的性状都具有相关性，在以 n 个性状为坐标的多维空间中如果能找到一个方向，分类单位在这个方向上反映的离差变化最大，这样确定的向量称为第一主分量，然后依次得第二、三、……主分量．对主分量的寻找，犹如从复杂事物中抓住了主要矛盾．主分量分类法就是利用抓主要矛盾的运算技巧，把一个复杂的分类问题简化为低维空间上的简单问题，从而使分类问题迎刃而解．

如何寻找主分量是这个方法的关键．如果 X 表示已标准化的数值矩阵，构造新的矩阵 $R = XX'$，解方程：

$$(R - \lambda I)v = 0$$

其中 I 代表 n 阶单位矩阵，v 代表 n 维向量．从方程的解得到一组非负特征值 $\lambda_1 \geqslant \lambda_2 \geqslant \cdots \geqslant \lambda_n \geqslant 0$ 和一组相互正交的特征向量 $v_1, v_2, \cdots, v_n$．相应于前 m 个最大特征值，决定了前 m 个主分量．

主分量的结果通常以坐标图画出，在坐标图中一个分类单位以一个点表示，分类群形成一定的空间结构．一个多性状的分类问题，在主分量的坐标图中，获得十分形象而清晰的描述．

图论分类法以组合数学中的图论为数学工具，这种方法利用无向图理论中最小生成树（minimal spanning tree）的概念，先把被分类单位都连在一起（图 7.2），再按一定的规则

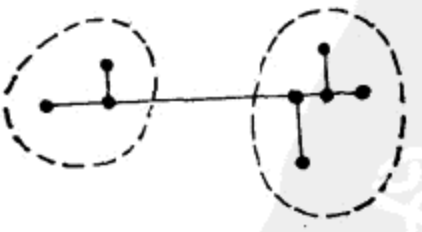


图 7.2　分类单位最小生成树图．

断开，分为两个类群．这就是图论分类法的基本思想．如何构造最小生成树是这个方法的关键． R. C. Prim 和 J. B. Kruskal 各自给出了两种不同方法去构造最小生成树．

在分类实践中，图论分类法常常与主分量的坐标图结合使用，以达到更好的分析效果．图论分类法最重要的发展方向是解决分支分类．信息分类法的数学基础是信息论．信息论中的熵或信息量，这个概念可以用来描述生物类群的异样性（diversity）． 较好的分类希望得到异样性较小、倾向于清一色的类群，这就是信息分类法的基本思想．

信息分类方法可以越过编码，把分类的数学计算直接建立在非数值性状上．生物的表现性状非常复杂，有数量的、也有非数量的，然而更多的情形属于后者，甚至是一些难于排成次序的性状，即无序多态性状．信息分类在一定程度上克服了数量分类中难于解决的无序多态性状编码问题．因而，在方法上信息分类具有特殊的意义．

在分子生物学，蛋白质序列中氨基酸的排列和核酸分子中核苷酸的排列都与电信编码有着类似之处，这些现象适合用信息方法进行研究．容易理解，从分子水平探索生物演化的系统关系，信息分类法将有广阔的前途．

模糊分类发展最晚，这个方法基于模糊集合概念．传统的集合概念对事物的认识非此即彼，界限分明，它适合于描述那些非生命科学的“硬”现象．然而在生命科学中，有机物常常呈现出界限不明确的、模糊的“软”现象，生物学需要新的集合概念，用来描述那些与生命有关的“软”现象．

1965 年，L. A. Zadeh 创立了模糊数学，随即产生了模糊分类法．模糊分类更能适合生物分类的需要，它的理论发展很快，是一个正在发展中的新的分类方法．由于集合概念的改变，数学基础产生了根本性的变化，给定量的分类技术带

来了新的进展。

不同的方法获得不同的分类结果，如何从多种分类结果中选出最优分类，这是一个十分复杂的问题。什么是最优分类？数学方法的千差万别难于建立一致的最优判别标准；况且数学上的所谓最优，并不能完全反应生物学意义上真正的最优。生命现象的复杂性使得这个问题难于解决。对于系统的聚类法，一个比较可行的途径是计算协表相关系数 (cophenetic correlation coefficient)，这个系数是从分类树系图所显示的相似性关系与相似性矩阵进行比较而得到。

参 考 文 献

[1] 徐克学，数量分类学的发展，生物科学动态，(89)，1—12(1980)。

[2] 徐克学、李德中，我国人参属数量分类研究初试，植物分类学报，21(1)，34—42(1983)。

[3] Sokal, R. R. and P. H. A. Sneath, "Principles of Numerical Taxonomy", W. H. Freement and Company, San Francisco, 1963.

[4] Sneath, P. H. A. and R. R. Sokal, "Numerical Taxonomy", W. H. Freement and Company, San Francisco, 1973.

[5] Clifford, H. T. and W. Stephenson, "An Introduction to Numerical Classification", Academic Press, 1975.

第八章　统计微生物学

刘　垂　牙
（安徽农学院）

人所共知，开创现代遗传学的里程碑，当推孟德尔 1865 年在布尔诺自然科学协会上关于豌豆杂交实验结果的报告[1]．在他的报告中，用以阐明被后人称为孟德尔分离法则的遗传规律的数学工具是统计学（statistics）．

无独有偶，Luria 与 Delbrück 在 1943 年发表的关于微生物自发突变的波动测验[2]，被公认为现代微生物遗传学的起点，他们所借助的数学工具仍然是统计学．

由于 Watson 与 Crick 1953 年对脱氧核糖核酸（DNA）分子结构的揭示[3]，使得分子生物学及生化遗传学这样一些分支突进到生命科学的前沿．

然而，对微生物作统计学研究的迫切需要依然与日俱增．这股推动力主要来自其经济地位正在加速上升的现代微生物工程．另外，生化研究在揭示一系列极为重要的基本规律的同时也发现，无论在何种遗传体制下生命个体间总是可以有差异的，即使在生命科学的微观领域内随机性仍然存在，也要求作出统计规律性的阐明．

一、多基因学说与菌株分布

微生物具有周期短、群体大、可以在严格控制的大环境

(macroenvironment) 下进行纯培养，以及工业上使用的主要是单倍体等一系列优点，是适宜作统计学研究的生命形式.

在微生物工程中，目标产物(抗生素、氨基酸、酶、蛋白质、维生素、有机酸、有机溶剂等)的产率是最重要的一个指标.在大多数情况下，微生物目标产物的产率受到由一系列基因或基因群构成的多基因系统控制，根据多基因学说[4]，它是一个呈连续性变异的数量性状，所观测到的表现型值是基因型值及环境值的共同结果. 就环境而言，除去外部条件的大环境效应外，还有生物个体内的微环境 (microenvironment) 效应所造成的在相同外部条件下个体发育的参差性. 微生物除去遵循这些生物数量性状的共同原则外，还有着其自身独特之处. 微生物在摇瓶或发酵罐中，起初处于一个纯生过程而不断裂殖，由于空间及资源的有限，继而进入一个生灭过程，老菌体在完成历史使命后自溶，新菌体继续成长. 所观测到的目标产物的产率，正是这个由许许多多世代组成的群体的表达；并且每个摇瓶(或发酵罐)内微生物多世代群体的发育，必将影响其赖以生存的环境，而改变了的环境又会反过来影响这个多世代群体的继续发育. 多世代群体发育及其与环境间的交互作用，是微生物数量性状的一个突出的特点. 另外，摇瓶的振荡及发酵罐的搅拌，是微生物工艺学所决定的；但在数学工作者的眼光下，却无疑起着均匀混合的平均作用.

一个微生物菌株，在相同的初始环境下，子代摇瓶目标产物发酵单位的概率分布，称为该微生物菌株的分布. 根据微生物的上述一系列特点，按照概率论中的中心极限定理，可以得到结论：一般微生物菌株分布渐近于正态. 广泛的实践证实了这一结论的真实性[5]. 例如，刘颐屏 (1978，第二届微生物遗传育种学术讨论会) 检验了产黄青霉 *Penicillium chrysogenum* 某菌株的361个子代单孢子菌落的青霉素产率，

其均值为 $\bar{x}=100$，标准差为 $s=7.38$，并可作出正态分布的符合度检验，如表 8.1 所列.

表 8.1 产黄青霉某菌株分布的符合度检验

组中值	观测频数	期望频数
81.8	9	5.02
85.7	10	12.11
89.6	33	28.75
93.5	40	50.72
97.4	70	70.94
101.3	75	74.33
105.2	59	59.20
109.1	46	35.81
113.0	14	16.47
116.9	5	7.65
χ^2		10.624
df		7
P		0.163

其中，所得置信概率为 0.163，是可以接受的；另外，还可以算出该菌株分布的偏度为 0.0569，偏度的标准误差为 0.13，峰度为一 0.10，峰度的标准误差为 0.26，偏度与峰度的绝对值都远小于对应的标准误差. 综上所述，该菌株分布近似于正态分布 $N(100, 7.38^2)$ 是可信的.

二、自发突变

微生物的自发突变具有随机性，这一论点除由已提及的 Luria 等的波动测验加以证实外，Newcombe 的重涂实验[6]及 Lederberg 等的影印实验[7]也都一再予以证实.

个别位点上的自发突变，有时可以通过遗传标记来识别.

例如，对于噬菌体敏感的细菌的抗噬菌体突变的结果是可以观测到的抗性菌落的出现.

设在时刻 t 微生物群体的规模为 N_t，其中包含着原有基因型 X 的 x 个个体及突变型 Y 的 y 个个体；并且在时刻 $t=0$ 时，$N_t=N_0$，$x=x_0$，$y=y_0$. 假定在时间 dt 内，每个 X 个体产生 adt 个 X 个体及 gdt 个 Y 个体，并且每个 Y 个体产生 bdt 个 Y 个体及 hdt 个 X 个体，也就是说，$a+g$ 及 $b+h$ 分别表示 X 个体及 Y 个体的生长率，$\frac{g}{a+g}$ 及 $\frac{h}{b+h}$ 分别表示正向突变率及回复突变率，从而可得一阶齐次线性微分方程组

$$\begin{cases}\dfrac{dx}{dt}=ax+hy\\[2ex]\dfrac{dy}{dt}=gx+by\end{cases}\tag{8-1}$$

它的解为

$$\begin{cases}x=Ae^{Ut}+Be^{Vt}\\[2ex]y=\dfrac{A}{h}(U-a)e^{Ut}+\dfrac{B}{h}(V-a)e^{Vt}\end{cases}\tag{8-2}$$

其中

$$\left.\begin{matrix}U\\V\end{matrix}\right\}=\frac{a+b\pm\sqrt{(a-b)^2+4gh}}{2},\quad U>V\tag{8-3}$$

$$\begin{cases}A=(Vx_0-ax_0-hy_0)/(V-U)\\B=(ax_0-Ux_0+hy_0)/(V-U)\end{cases}\tag{8-4}$$

在给定充分大的 N_t，相当小的 gt，以及 $a+g=b+h$ 且 $h=0$ 的条件下(用微生物学的术语来说，就是大群体，小突变率的短期试验，等生长率且单向突变)，在时刻 t 恰好得到 y 个突变型的概率 P_y 就是下面的母函数展开式中 z^y 的

系数

$$G(m,z)=(1-z)^{m(1-z)/z}$$

$$\equiv e^{-m}\exp\left(m\sum_{k=1}^{\infty}\frac{z^k}{k(k+1)}\right)$$

$$\equiv e^{-m}\sum_{l=0}^{\infty}\frac{m^l\left(\sum_{k=0}^{\infty}\frac{z^k}{k(k+1)}\right)^l}{l!}$$

$$\triangleq\sum_{y=0}^{\infty}P_y z^y \tag{8-5}$$

(8-5) 展开式的前 9 项系数为

$$P_0=e^{-m} \tag{8-6}$$

$$P_1=\alpha_1 m P_0 \tag{8-7}$$

$$P_2=\left(\alpha_2 m+\frac{1}{2}\alpha_1^2 m^2\right)P_0 \tag{8-8}$$

$$P_3=\left(\alpha_3 m+\alpha_1\alpha_2 m^2+\frac{1}{6}\alpha_1^3 m^3\right)P_0 \tag{8-9}$$

$$P_4=\left(\alpha_4 m+\left(\alpha_1\alpha_3+\frac{1}{2}\alpha_2^2\right)m^2+\frac{1}{2}\alpha_1^2\alpha_2 m^3+\frac{1}{4!}\alpha_1^4 m^4\right)P_0 \tag{8-10}$$

$$P_5=\left(\alpha_5 m+(\alpha_1\alpha_4+\alpha_2\alpha_3)m^2+\left(\frac{1}{2}\alpha_1^2\alpha_3+\frac{1}{2}\alpha_1\alpha_2^2\right)m+\frac{1}{6}\alpha_1^3\alpha_2 m+\frac{1}{5!}\alpha_1^5 m^5\right)P_0 \tag{8-11}$$

$$P_6=\left(\alpha_6 m+\left(\alpha_1\alpha_5+\alpha_2\alpha_4+\frac{1}{2}\alpha_3^2\right)m^2+\left(\frac{1}{2}\alpha_1^2\alpha_4+\alpha_1\alpha_2\alpha_3+\frac{1}{3!}\alpha_2^3\right)m^3\right)$$

$$+\left(\frac{1}{3!}\alpha_1^3\alpha_3+\frac{1}{4}\alpha_1^2\alpha_2^2\right)m^4$$

$$+\frac{1}{4!}\alpha_1^4\alpha_2 m^5+\frac{1}{6!}\alpha_1^6 m^6\Big)P_6 \qquad (8\text{-}12)$$

$$P_7=\Big(\alpha_7 m+(\alpha_1\alpha_6+\alpha_2\alpha_5+\alpha_3\alpha_4)m^2$$

$$+\left(\frac{1}{2}\alpha_1^2\alpha_5+\alpha_1\alpha_2\alpha_4+\frac{1}{2}\alpha_1\alpha_3^2\right.$$

$$\left.+\frac{1}{2}\alpha_2^2\alpha_3\right)m^3$$

$$+\left(\frac{1}{3!}\alpha_1^3\alpha_4+\frac{1}{2}\alpha_1^2\alpha_2\alpha_3+\frac{1}{3!}\alpha_1\alpha_2^3\right)m^4$$

$$+\left(\frac{1}{4!}\alpha_1^4\alpha_3+\frac{1}{3!}\cdot\frac{1}{2}\alpha_1^3\alpha_2^2\right)m^5$$

$$+\frac{1}{5!}\alpha_1^5\alpha_2 m^6+\frac{1}{7!}\alpha_1^7 m^7\Big)P_6 \qquad (8\text{-}13)$$

$$P_8=\Big(\alpha_8 m+\left(\alpha_1\alpha_7+\alpha_2\alpha_6+\alpha_3\alpha_5+\frac{1}{2}\alpha_4^2\right)m^2$$

$$+\left(\frac{1}{2}\alpha_1^2\alpha_6+\alpha_1\alpha_2\alpha_5+\alpha_1\alpha_3\alpha_4\right.$$

$$\left.+\frac{1}{2}\alpha_2^2\alpha_4+\frac{1}{2}\alpha_2\alpha_3^2\right)m^3$$

$$+\left(\frac{1}{3!}\alpha_1^3\alpha_5+\frac{1}{2}\alpha_1^2\alpha_2\alpha_4+\frac{1}{2}\cdot\frac{1}{2}\alpha_1^2\alpha_3^2\right.$$

$$\left.+\frac{1}{2}\alpha_1\alpha_2^2\alpha_3+\frac{1}{4!}\alpha_2^4\right)m^4$$

$$+\left(\frac{1}{4!}\alpha_1^4\alpha_4+\frac{1}{3!}\alpha_1^3\alpha_2\alpha_3+\frac{1}{2}\cdot\frac{1}{3!}\alpha_1^2\alpha_2^3\right)m^5$$

$$+\left(\frac{1}{5!}\alpha_1^5\alpha_3+\frac{1}{2}\cdot\frac{1}{4!}\alpha_1^4\alpha_2^2\right)m^6$$

$$+\frac{1}{6!}\alpha_1^6\alpha_2 m^7+\frac{1}{8!}\alpha_1^8 m^8\Big)P_0 \qquad (8\text{-}14)$$

其中，m是迄止时刻 t 所发生突变次数的均值，

$$\alpha_k = \frac{1}{k(k+1)}, \quad k \in N \tag{8-15}$$

一般地，有

$$P_y = \sum_{k=0}^{y} f(k, y) m^k P_0 \tag{8-16}$$

$$f(k, y) = \sum_{\substack{\Sigma l_i = k \\ \Sigma l_i k_i = y}} \prod \left\{ \frac{\alpha_{k_i}^{l_i}}{l!}, \ \frac{l_i}{k_i} \right\} \in N \tag{8-17}$$

应当指出，通常情况下有了前 9 项系数也就够用了。

由于

$$\frac{g}{a+g} = \frac{m}{N_t} \tag{8-18}$$

似乎只要有了 (8-6) 就可以估计出自发突变率 $\frac{g}{a+g}$ 来；然而，问题并没有这样简单. 由于遗传学上的表现型延迟，具有遗传标记的自发突变，在对应的基因突变已经发生后，遗传标记要经过一段时间才能表现出来，使得我们所观测到的具有遗传标记的突变型其基因突变总是在若干世代前早已发生了的，而刚发生的基因突变却无法观测得到.

考虑到表现型延迟这种时滞作用，有必要建立真实突变型及有效突变型的概念： 完成基因突变的称为真实突变型，表现型表达了的称为有效突变型. 显然

$$\{\text{真实突变型}\} \supset \{\text{有效突变型}\} \tag{8-19}$$

通常可以用所研究的微生物的世代周期 Λ 作为时间单位，而把表现型延迟所需时间的期望 T 表示成 Γ 个世代周期，即 $T = \Gamma\Lambda$；也就是说，如果在时刻 $t - T$ 有 η 个真实突变型，则在时刻 t 就应当观测到 $y = \eta \cdot 2^{\Gamma}$ 个有效突变型. 反过来，在时刻 t 观测到 y 个有效突变型，照说在时刻 $t - T$ 应当有

续 8.2 有表现型延迟下

$\Gamma=0$	η	0	1	2	3-4	5-8	9-16	>16
	y	0	1	2	3-4	5-8	9-16	>16
	观	29	17	4	6	6	5	20
	期	29.0	15.9	9.7	10.8	9.2	6.0	6.4
$\Gamma=1$	η	0	1	2	3-4	5-8	>8	
	y	0-1	2-3	4-5	6-9	10-17	>17	
	观	46	7	5	4	5	20	
	期	46.0	14.6	7.2	7.0	5.3	6.9	
$\Gamma=2$	η	0	1	2	3-4	5-8	>8	
	y	0-2	3-6	7-10	11-18	19-34	>34	
	观	50	10	3	5	5	14	
	期	50.0	13.9	6.5	6.5	4.6	5.9	
$\Gamma=3$	η	0	1	2	3-4	5-8	>8	
	y	0-4	5-12	13-20	21-36	37-68	>68	
	观	56	9	4	4	5	9	
	期	56.0	12.4	5.5	5.0	3.6	4.5	
$\Gamma=4$	η	0	1	2	3-4	5-8	>8	
	y	0-8	9-24	25-40	41-72	73-136	>136	
	观	62	8	4	4	4	5	
	期	62.0	10.5	4.4	3.9	2.8	3.4	
$\Gamma=5$	η	0	1	2	3-4	5-8	>8	
	y	0-16	17-48	49-80	81-144	145-272	>272	
	观	67	8	4	3	3	2	
	期	67.0	8.7	2.5	3.0	2.1	2.7	
$\Gamma=6$	η	0	1	2	3-4	5-8	>8	
	y	0-32	33-96	97-160	161-288	289-544	>544	
	观	72	8	3	2	2	0	
	期	72.0	6.8	2.6	2.2	1.5	1.9	

a. 表内“观”=观测频数,“期”=期望频数.

L 与D实验资料的分析 [a]

m_{t-T} 估计值	$g/(a+g)$ 估计值 ($\times 10^{-8}$)	χ^2	df	P
1.099	0.46	35.74	5	<0.005
0.637	0.53	31.77	4	<0.005
0.554	0.92	14.48	4	<0.01
0.441	1.47	6.79	4	>0.10
0.339	2.26	1.87	4	>0.75
0.261	3.48	0.69	4	>0.95
0.189	5.04	2.36	4	<0.75

$\eta \approx y/2^r$，由于 η 必须为整数，故而总是把 η 取作与 $y/2^r$ 最接近的那个非负整数.

有了上面一些公式与概念，就可以通过符合度检验来分析实验数据以确定自发突变率. 表 8.2 所列就是对 [2] 中 Luria 与 Delbrück 给出实验资料的分析结果. 从表 2 可见，在 Luria 与 Delbrück 的实验中，大肠杆菌 (*E. coli*) 对 α 噬菌体从敏感自发突变为具有抗性的突变率约为 3.48×10^{-8}，其表现型延迟平均约为 5 个世代.

在利用遗传标记测定自发突变率的试验中，所测得的自发突变率一般都很小；这通常是由于所选定的遗传标记仅涉及一个或少数几个位点而导致的. 作者认为，生物个体总的自发突变率应当远大于这样测出的结果；否则小群体中的遗传漂变现象就很难得到解释. 从作者的实践来看，有些菌株的自发突变率是相当大的. 作者曾对龟裂链霉菌 (*Streptomyces rimosus*) 99 号工业生产菌株的一个单孢子菌落进行自然分离，随机挑取了 151 个子代单孢子菌落，每个子代做 8 个重复 (发酵摇瓶)，以土霉素效价为研究的性状，得到如表 8.3 的结果.

表 8.3

变异来源	自由度	均 方	F
子代间	150	568.3	3.12**
子代内	1057	182.0	

** 表示 0.01 水平上的显著.

一个单孢子菌落可以看成一个克隆，如果没有发生自发突变，子代个体间应当没有基因型差异；但在上述龟裂链霉菌实验中，只观测了 151 个子代个体，就发现了基因型差异存在的证据. 这个实验指示出：龟裂链霉菌 99 号菌株土霉素多基因

系统的自发突变率很可能大于 10^{-3}.

一般生物的总自发突变率究竟有多大，是一个值得深入研究的重要问题，作者深信它不会是太小的.

三、诱发突变

诱发突变是微生物工程迄今的主要育种手段之一，它是否也具有随机性呢？ 分子生物学的进展证实了答案的肯定性. 例如，紫外线诱变的主要机制是使 DNA 中的两个邻位或斜对位的胸腺嘧啶聚合成二聚体；但在 DNA 长链众多具有必要条件的位点上，究竟哪一对胸腺嘧啶发生聚合却是随机的. 又如，5-溴尿嘧啶可以呈酮式代替胸腺嘧啶掺入 DNA 中与腺嘌呤配对，而在复制过程中又可以呈烯醇式要求鸟嘌呤跟它配对并导致突变的发生；在 DNA 长链上所含胸腺嘧啶的数量级不小于 10^5，5-溴尿嘧啶究竟掺入何处却是随机的.

在诱发突变中，DNA 上的胸腺嘧啶碱基表现得如此之活跃绝非偶然. 表 8.4 是 Pullman 的量子化学计算结果[8].

表 8.4

碱 基	腺嘌呤	鸟嘌呤	胞嘧啶	胸腺嘧啶
每个π电子的共振能	0.32	0.29	0.23	0.17
键 级	0.74	0.74	0.75	0.80

共振能决定π电子云伸展的范围，共振能越小，说明此体系越不稳定，对辐射的敏感性就越大. 键级是分子中某一键的“双键性”的量度；键级越高，通过此键发生化学反应的能力越强. 胸腺嘧啶在 DNA 的四种碱基中共振能最小且键级最高，这就清楚地说明了为什么它在诱变下表现得最活跃.

长期以来，微生物学中估计突变率的传统方法，必须基于对特定的表现型的直接计数．但基因突变对于表现型的变化而言，既不是充分条件也不是必要条件．特别地，微生物工程着眼于受多基因系统控制的目标产物的产率，而多基因系统的突变型是无法像对待营养缺陷型或抗性突变型那样用选择性培养的方法来加以分辨的．传统方法的局限性是显然易见的．

对于微生物诱变，把接受诱变处理的所有个体(孢子或细胞)看作是一个总体，如前所述，不经诱变其分布一般应近似于正态．然而，诱变处理后，这个总体将被分解成为三个部分：一部分 (D) 在诱变剂的作用下致死，另一部分 (R) 虽经诱变剂处理却最终没有发生突变而保持着原来的基因型存活下来，最后一部分 (M) 则是存活的突变型．如果用 $P(D)$、$P(R)$、$P(M)$ 分别表示被处理个体在诱变后致死、未突变、突变的概率，则必定有

$$P(D) + P(R) + P(M) = 1 \qquad (8\text{-}20)$$

微生物诱变实验中致死率及效突变效应的可再现性，使得我们有证据去推断 $P(D)$、$P(R)$、$P(M)$ 这三个概率在一般的微生物诱变实验中是取常数值的；这样的诱变，称为均匀诱变．

诱变后存活个体目标产物产率的分布，称为诱变分布．显然，诱变分布应当是未突变分布及突变分布的混合(mixture)，突变率 p 恰好是这两个分布混合时的比例因子．

不妨假设出发菌株近似地服从于正态分布 $N(\mu_r, \sigma_r^2)$．由于 $P(R)$ 为一常数，则未突变分布应与出发菌株有相同的分布函数

$$R(x) = \int_{-\infty}^{x} r(t)dt = \int_{-\infty}^{x} \frac{1}{\sigma_r \sqrt{2\pi}}$$

$$\cdot \exp\left(-\frac{(t-\mu_r)^2}{2\sigma_r^2}\right) dt \qquad (8\text{-}21)$$

由于 $P(M)$ 也是一个常数，诱发突变是随机的，且突变型的目标产物产率也是受其多基因系统控制，又是多世代群体的表达，因此，简单而合理的假设是：突变分布近似于另一正态分布 $N(\mu_m, \sigma_m^2)$，具有分布函数

$$\begin{aligned} M(x) &= \int_{-\infty}^{x} m(t)dt \\ &= \int_{-\infty}^{x} \frac{1}{\sigma_m\sqrt{2\pi}} \exp\left(-\frac{(t-\mu_m)^2}{2\sigma_m^2}\right) dt \end{aligned} \qquad (8\text{-}22)$$

从而可见，如果用 $F(x)$ 表示诱变分布函数，则在均匀诱变下具有两个正态分布的混合的形式

$$\begin{aligned} F(x) &= (1-p)R(x) + pM(x) \\ &= \int_{-\infty}^{x} f(t)dt \\ &= \int_{-\infty}^{x} ((1-p)r(t) + pm(t))dt \\ &= \int_{-\infty}^{x} \left[\frac{1-p}{\sigma_r\sqrt{2\pi}} \exp\left(-\frac{(t-\mu_r)^2}{2\sigma_r^2}\right)\right. \\ &\quad \left. + \frac{p}{\sigma_m\sqrt{2\pi}} \exp\left(-\frac{(t-\mu_m)^2}{2\sigma_m^2}\right)\right] dt \end{aligned} \qquad (8\text{-}23)$$

大量微生物诱变实验的结果，证实了均匀诱变分布的这种特征[9-11]。

两个正态分布混合状况的估计，是一类数学理论上棘手但实际应用上重要的常见问题。作者提出了交互反馈估计，可以使这类问题得到满意的解决，下面就均匀诱变分布来予以阐述。

均匀诱变分布(8-23)中含有5个参数：未突变均值 μ_r，未突变方差 σ_r^2，突变率 p，突变均值 μ_m，突变方差 σ_m^2。为了估

计这5个参数，设(8-23)的前5阶矩为

$$u_1 = \int_{-\infty}^{+\infty} xf(x)\,dx \tag{8-24}$$

$$u_k = \int_{-\infty}^{+\infty} (x-u_1)^k f(x)dx,\quad k = 2、3、4、5 \tag{8-25}$$

用 v_1, v_2, v_3, v_4, v_5 表示由诱变实验数据计算而得的与总体矩 u_1, u_2, u_3, u_4, u_5 对应的样本矩. 令 t 表示 $\mu_r + \mu_m - 2V_1$ 的近似值（可以通过对诱变实验数据的直方图的分析而获得一个初始值）. 解三次方程

$$6x^3 - 2t^2x^2 + (3v_4 - 9v_2^2 - 4tv_3)x + v_3^2 = 0 \tag{8-26}$$

而取其唯一的负根 x_0，则通过以下各式

$$\omega_1 = \frac{1}{2}(t - \sqrt{t^2 - 4x_0}) \tag{8-27}$$

$$\omega_2 = \frac{1}{2}(t + \sqrt{t^2 - 4x_0}) \tag{8-28}$$

$$\hat{\mu}_r = v_1 + \omega_1 \tag{8-29}$$

$$\hat{\mu}_m = v_1 + \omega_2 \tag{8-30}$$

$$\hat{p} = \omega_1/(\omega_2 - \omega_1) \tag{8-31}$$

$$\beta = \frac{1}{3}(2t - v_3/x_3) \tag{8-32}$$

$$\hat{\sigma}_r^2 = \omega_1\beta + v_2 - \omega_1^2 \tag{8-33}$$

$$\hat{\sigma}_m^2 = \omega_2\beta + v_2 - \omega_2^2 \tag{8-34}$$

就可以得出一组参数估计值 $\hat{p}$, $\hat{\mu}_r$, $\hat{\sigma}_r^2$, $\hat{\mu}_m$, $\hat{\sigma}_m^2$. 通过 t 的移步，利用公式(8-26)—(8-34)可以进行迭代. 如果按照事先给定的精度，通过公式

$$\begin{aligned}\hat{V}_5 = {} & (1-\hat{p})\omega_1(15\hat{\sigma}_r^4 + 10\hat{\sigma}_r^2\omega_1^2 + \omega_1^4) \\ & + \hat{p}\omega_2(15\hat{\sigma}_m^4 + 10\hat{\sigma}_m^2\omega_2^2 + \omega_2^4)\end{aligned} \tag{8-35}$$

而把迭代终点定为

$$\min|V_5 - \theta_5| \tag{8-36}$$

即为条件矩估计；如果按照事先给定的精度，通过对诱变分布的拟合而把迭代终点定为

$$\min \chi^2(t|v_1, v_2, v_3, v_4) \tag{8-37}$$

即为条件最小卡方估计；如果通过诱变实验的平行实验（在相同的大环境下）从出发菌株获得 $\hat{\mu}_r$ 及 $\hat{\sigma}_r^2$，再从

$$v_1 = (1-\hat{p})\hat{\mu}_r + \hat{p}\hat{\mu}_m \tag{8.38}$$

$$v_2 = (1-\hat{p})\hat{\sigma}_r^2 + \hat{p}\hat{\sigma}_m^2 + \hat{p}(1-\hat{p})(\hat{\mu}_r - \hat{\mu}_m)^2 \tag{8-39}$$

通过 p 的移步进行迭代及分布拟合，并按事先给定的精度把迭代终点定为

$$\min \chi^2(p|v_1, v_2, \hat{\mu}_r, \hat{\sigma}_r^2) \tag{8-40}$$

即为信息条件最小卡方估计.

[12] 中，作者运用电子计算机上的蒙特卡洛（Monte Carlo）模拟，通过 30 万个随机数据对上述三种方法作出了评价，模拟结果说明

(i) 在有精确的先验信息时，信息条件最小 χ^2 估计未发现有偏，显著优于其他两种方法，但必须依赖精确的先验信息则是这种方法的局限性的表现；

(ii) 条件矩估计有显著的偏离，且其有效性劣于其他两种方法，不宜采用；

(iii) 条件最小 χ^2 估计是有偏的，但优于条件矩估计，其有效性则优于其他两种方法.

由于上述三种方法都不够理想，作者提出了一种新的数学方法：交互反馈估计. 这是一类对多参数估计问题有着广泛用途的方法，且对于具体问题可以有具体的实现途径. 基于本文内容，将限于交互反馈最小卡方估计；对于估计两个正态分布混合状况，其具体步骤为

(i) 按照条件最小 χ^2 估计，在

$$\min \chi^2(t|v_1, v_2, v_3, v_4)$$

时得到一组估计值 $\hat{p}_1$, $\hat{\mu}_{r1}$, $\hat{\sigma}^2_{r1}$, $\hat{\mu}_{m1}$, $\hat{\sigma}^2_{m1}$.

(ii) 把 $\hat{\mu}_{r1}$ 及 $\hat{\sigma}^2_{r1}$ (或 $\hat{\mu}_{m1}$ 及 $\hat{\sigma}^2_{m1}$) 作为前馈信息，按照信息条件最小 χ^2 估计，在

$$\min \chi^2(p|v_1, v_2, \hat{\mu}_{r1}, \hat{\sigma}^2_{r1}) \tag{8-41}$$

$$(\text{或 } \min \chi^2(p|v_1, v_2, \hat{\mu}_{m1}, \hat{\sigma}^2_{m1})) \tag{8-42}$$

时得到一组估计值 $\hat{p}_2$, $\hat{\mu}_{r1}$, $\hat{\sigma}^2_{r1}$, $\hat{\mu}_{m2}$, $\hat{\sigma}^2_{m2}$ (或 $\hat{p}_2$, $\hat{\mu}_{r2}$, $\hat{\sigma}^2_{r2}$, $\hat{\mu}_{m1}$, $\hat{\sigma}^2_{m1}$).

(iii) 再把 $\hat{\mu}_{m2}$ 及 $\hat{\sigma}^2_{m2}$ (或 $\hat{\mu}_{r2}$ 及 $\hat{\sigma}^2_{r2}$) 作为前馈信息，按照信息条件最小 χ^2 估计，在

$$\min \chi^2(p|v_1, v_2, \hat{\mu}_{m2}, \hat{\sigma}^2_{m2}) \tag{8-43}$$

$$(\text{或 } \min \chi^2(p|v_1, v_2, \hat{\mu}_{r2}, \hat{\sigma}^2_{r2})) \tag{8-44}$$

时得到一组估计值 $\hat{p}_3$, $\hat{\mu}_{r2}$, $\hat{\sigma}^2_{r2}$, $\hat{\mu}_{m2}$, $\hat{\sigma}^2_{m2}$.

(iv) 重复 (ii)、(iii) 两个步骤，直到相邻两次迭代所得 χ^2 值的差值绝对值小于事先给定精度时，终止迭代.

可以证明，在这种情况下，交互反馈最小 χ^2 估计量就是最小 χ^2 估计量，由于最小 χ^2 估计量与最大似然估计量的等价性，这里所得到的估计值是具有最大似然估计量所具有的一切优良统计性能的. 电子计算机的蒙特卡洛模拟证实了上述结论[12].

作者曾用氯化锂加紫外线诱变了龟裂链霉菌某菌株，观测了诱变后存活的 323 个随机个体（单孢子菌落）的摇瓶土霉素产率，并在平行试验中从出发菌株估计出 $\hat{\mu}_r = 103.72$, $\hat{\sigma}^2_r = 42.09$. 上述四种估计的结果载于表 8.5. 表 8.5 的结果说明，以两个正态分布的混合作为均匀诱变的数学模型是与微生物学实际相符的. 表 8.5 的结果还说明，在所作的龟裂链霉菌某菌株诱变实验中，突变型在诱变后存活的个体中占近 2/3，突变型的土霉素产率平均超出出发菌株约 20%，突变型土霉素产率的变异比较小；可以推断，这样的诱变结果对于获

表 8.5 诱变分布的估计

组限	观测频数	条件矩估计值	条件最小 χ^2 估计值	信息条件最小 χ^2 估计值	交互反馈最小 χ^2 估计值
		期望频数			
— 87.5	3	1.30	1.42	0.81	0.91
87.5—94.5	6	10.12	9.73	8.87	9.18
94.5—101.5	31	32.57	31.96	35.09	33.95
101.5—108.5	57	47.00	48.32	51.24	51.44
108.5—115.5	48	52.23	52.90	45.94	46.32
115.5—122.5	70	77.27	75.18	73.89	74.46
122.5—129.5	79	71.02	71.94	76.24	76.06
129.5—136.5	24	27.01	27.28	27.44	27.37
136.5—	5	4.37	4.16	3.50	3.38
参数	μ_r	103.47	104.59	103.72*	103.82
	σ_r^2	49.24	56.23	42.09*	44.80
	μ_m	122.20	122.81	122.99	123.02
	σ_m^2	49.59	45.86	40.94	40.35
	p	0.6529	0.6097	0.6220	0.6189
	χ^2	4.836	3.714	1.691	1.525
	df	1	1	1	1
	P	<0.05	>0.05	>0.12	>0.22

* 从平行实验中出发菌株分布估计而得

得高产突变株来说是颇为有利的. 从而可见，通过突变参数的估计，可以估计诱变效应，对于微生物诱变育种有着实际的指导意义.

应当指出，把未突变分布及突变分布都假定为近似正态的，并进而假定未突变分布与出发菌株分布一致，虽可简化估计过程，但却并非必要. 当 $M(x)$ 或者 $R(x)$ 并非正态分布时，只要它们的前两阶矩都存在(微生物学理论可以保证这一点)，就可以利用交互反馈法估计出有关参数并对分布型作检验. 不过，均匀诱变的模型在微生物诱变育种中还是最为常见

的.

四、遗传重组

微生物遗传重组同样地具有随机性.

在 1946 年的第 11 届冷泉港学术讨论会上，Hershey[13] 及 Delbrück 宣布，他们各自独立地发现，当两种或两种以上在遗传性状上各不相同的噬菌体同时侵染一个细菌时，从被侵染的细菌中就释放出一些重组噬菌体，它们同时具有来自不同亲体噬菌体的遗传性状. 以后的大量实验证实，一次重组可以发生于两亲体遗传连锁结构上的任何一点，这就是说：噬菌体的遗传重组具有随机性.

在同届冷泉港学术讨论会上，Lederberg 等[14]报道了细菌接合的实验结果. 他们所用的两个亲本都是多重营养缺陷型，接合实验的结果除了得到完全互补的重组子外还得到各种中间类型部分互补重组子. 这也证实了微生物遗传重组的随机性.

设发生遗传重组的两个亲株 A 及 B 的目标产物产率分别为随机变量 X_1 及 X_2，它们的分布密度分别为 $f_1(x)$ 及 $f_2(x)$. 由于遗传重组的随机性，一次重组可能发生在遗传连锁结构上的任何一点，所以，重组子可以是以亲株 A 目标产物多基因系统为基础而发生重组的，也可以是以亲株 B 目标产物多基因系统为基础而发生重组的. 设这两类重组子目标产物产率分别为随机变量 Y_1 及 Y_2，且 $Y_1 = g_1(X_1), Y_2 = g_2(X_2)$. 如果把全部重组子目标产物产率的分布称为重组分布，则按概率论的理论，重组分布应当具有分布函数

$$G(x) = \int_{-\infty}^{x} g(t)dt$$

$$= \int_{-\infty}^{x} ((1-p) f_1(g_1^{-1}(t)) |dg_1^{-1}(t)|) + p f_2(g_2^{-1}(t)) |dg_2^{-1}(t)|) \quad (8\text{-}45)$$

其中，g_1^{-1} 及 g_2^{-1} 分别是 g_1 及 g_2 的反函数，p 是两类重组子间的比率.

在微生物工程的遗传重组实验中，f_1 及 f_2 一般都近似于正态，g_1 及 g_2 一般都近似于线性. 这时，重组分布也是两个正态分布的混合，其数学处理上一节已作讨论.

数学期望的差值 $E(Y_1) - E(X_1)$ 及 $E(Y_2) - E(X_2)$ 分别称为亲株A及B的重组进展；通常，重组试验可得

$$E(X_1) \leqslant E(Y_1) \leqslant E(Y_2) \leqslant E(X_2) \quad (8\text{-}46)$$

这时一对重组进展具有相反的符号. 方差的比值 $\frac{D(Y_1)}{D(X_1)}$ 及 $\frac{D(Y_2)}{D(X_2)}$ 分别称为亲株A及B的重组扩展；通常，这一对重组扩展都大于1. 当(8-46)成立时，定义重组亲和力 (affinity of recombination) 为

$$R_a \triangleq 1 - \frac{E(Y_1) - E(Y_2)}{E(X_1) - E(X_2)} \quad (8\text{-}47)$$

$R_a = 1$，即 $E(Y_1) = E(Y_2)$ 时，称为完全亲和. 如果

$$\min(E(Y_1), E(Y_2)) < \min(E(X_1), E(X_2)) \quad (8\text{-}48)$$

则称为重组拮抗 (antagonism in recombination)；如果

$$\max(E(Y_1), E(Y_2)) > \max(E(X_1), E(X_2)) \quad (8\text{-}49)$$

则称为重组协同 (synergism in recombination).

英国伯明翰大学的 Jinks 等研究了曲霉菌、角孢菌、脉孢菌、旋孢菌、裂褶菌及金钱菌的50对亲本的重组子的重组分布[19]，发现其中46个呈单峰，4个呈双峰. 单峰未必就是完全亲和；例如，当

$$|E(Y_1) - E(Y_2)| < \min(\sqrt{D(Y_1)}, \sqrt{D(Y_2)}) \quad (8\text{-}50)$$

时，不完全亲和重组分布也可以呈单峰．然而，呈双峰的重组分布，则必定是非完全亲和的表达．

[9]的结尾，作者举出了 Simpson 等实验所得的构巢曲霉（*Aspergillus nidulans*）重组分布的直方图（图 8.1），其中(c)已明显呈现出双峰状态．

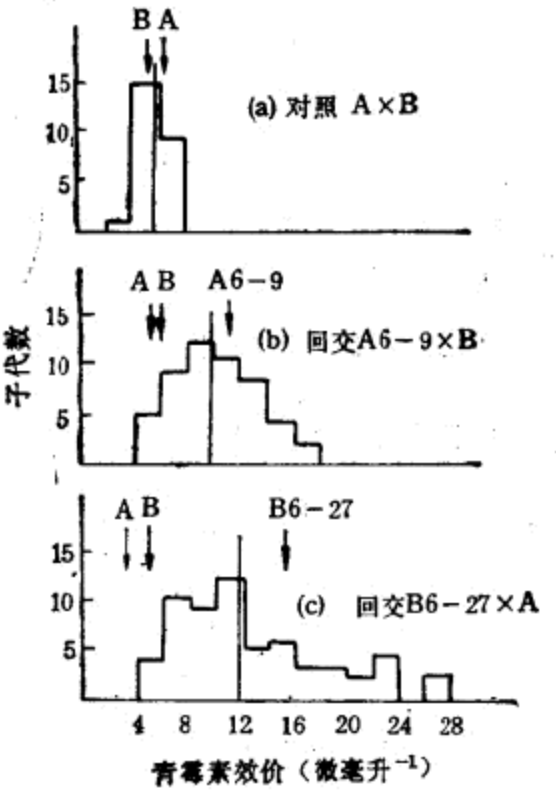


图 8.1 构巢曲霉的重组分布．

诸葛健等研究了枯草芽孢杆菌（*Bacillus subtilis*）及地衣形芽孢杆菌（*Bacillus licheniformis*）的种间原生质体融合重组子[16]，以其蛋白酶产率为研究的性状，所得到的重组分布是十分明显的双峰状态（图8.2）．

原生质体融合在微生物工程中的巨大潜力，越来越受到育种家们的重视．对重组分布的深入研究，将为这一领域提供定量化研究的数学手段，并将使重组育种的效率得到显著

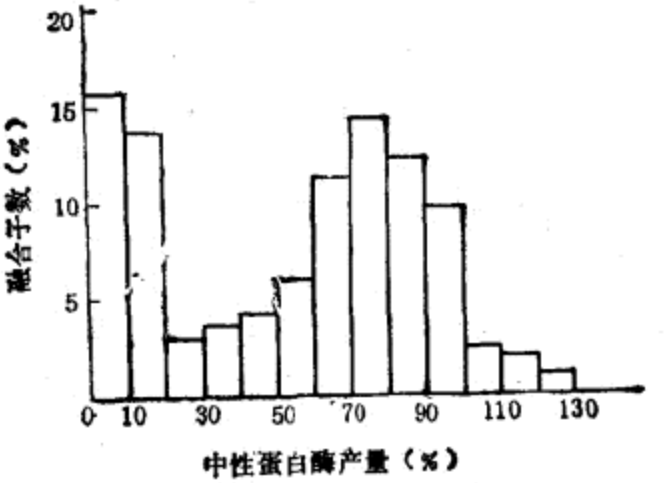


图 8.2 细菌种间融合的重组分布.

的提高.

五、育种设计

这里仅讨论诱变育种的设计，但其原则对其他类型育种工作同样适用.

自从本世纪40年代用X射线诱变产黄青霉 NRRL 1951 菌株，开创了青霉素产生菌的威斯康辛亲系(Wisconsin familie) 以来，诱变育种不断地为微生物工程提供新的高产突变株，保证了发酵水平持续大幅度的提高. 仍以青霉素为例，Fleming 在 1929 年发现了它，但未能实际加以应用；当 Florey 及 Chain 在一个烂甜瓜上重新发现了产黄青霉并于 1940 年制成可供人体注射的青霉素G时，发酵效价仅 20 单位每毫升；而今天青霉素发酵效价已可达 6 万单位每毫升，40多年竟然增长了三千倍.

然而，随着发酵单位的提高，获得高产突变株的机会越来越小，诱变育种的难度越来越大. 为了克服育种工作的盲目

性，除去加强遗传分析、寻找新的诱变因素、改进工艺及精确实验操作以外，针对育种工作本身所具有的随机性，通过统计分析以提高育种效率，已经日益显示出其不可或缺的重要性.

微生物育种，一般应当分成三个阶段：预备试验，鉴定试验及验证试验.

微生物育种中通常所说的"初筛"，实际上是鉴定试验；在此以前应当先做由一系列小而灵活的实验构成的预备试验.

对于微生物诱变育种来说，预备试验的目标一般应当包括：① 出发菌株的遗传变异能力得到估计，证实其适宜作为出发菌株；② 诱变剂的效应得到估计，证实其确有产生高产突变株的可能；③ 所选用的培养条件确实能使高产突变株得到表达.

我们在对龟裂链霉菌某菌株作诱变时，首先通过对遗传背景的分析，决定采用氯化锂前处理再加上紫外线照射作为诱变因素，接着做了两次预备实验. 第一次预备实验估计了氯化锂前处理后紫外线不同照射时间下的致死率，并选定总致死率为 96.9% 的一分钟为照射时间. 第二次预备实验的目的，是在估计出发菌株遗传变异能力的同时去检验所选定的诱变因素的效应. 第二次预备实验的结果列于表 8.6.

表 8.6 出发菌株及诱变效应

参数 \ 项目	出发菌株	LiCl + UV
平均效价 $\bar{x}$	100	113.2
标准差 s	6.18	10.42
样本容量 n	18	16
稳度 C_t	16.18	10.86

从表 8.6 可见，出发菌株的稳度达 16 左右确系高产稳产菌株，适于作诱变处理．再则，在诱变因素的处理下稳度[5]的降低，说明诱变导致了基因型差异，并且平均效价的显著提高说明诱变有正效应；确有获得高产突变株的可能．

鉴定试验，是育种工作的关键．必须确保初筛中能以较大的概率获得一定数量的高产突变株．因此，初筛时必须挑取足够数量的诱变所得的单孢子菌落[17]．下面就来研究初筛中应挑取的单孢子菌落的数目．

设出发菌株的样本均值为 $\bar{x}_0$，标准差为 s_0，则出发菌株分布应近似于正态分布 $N(\bar{x}_0, s_0^2)$．设选择阈值为 $\bar{x}_0 + as_0$，则在出发菌株子代中产率高于 $\bar{x}_0 + as_0$ 的概率为

$$P_0 = 1 - \Phi(a), \tag{8-51}$$

这里

$$\Phi(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}}\int_{-\infty}^{x} e^{-\frac{t^2}{2}}dt \tag{8-52}$$

是标准正态分布函数．

可以预期，诱变分布中产率高于阈值，$\bar{x}_0 + as_0$ 的概率 P_1 将大于 P_0；并可事先选定犯第 I 类统计学错误的概率 α 及犯第 II 类统计学错误的概率 β．

从正态分布的性质可知，对于选定的临界值 t，$\bar{x} - ts/\sqrt{n}$ 近地地服从正态分布

$$N\left(\mu - t\sigma/\sqrt{n}, \left(\frac{1}{n} + \frac{t^2}{2n(n-1)}\right)\sigma^2\right).$$

取

$$\mu_1 = \bar{x}_0 + as_0 - \sigma\Phi^{-1}(1 - P_0) \tag{8-53}$$

$$\mu_2 = \bar{x}_0 + as_0 - \sigma\Phi^{-1}(1 - P_1) \tag{8-54}$$

从而就有方程组

$$\begin{cases} \Phi\left(\dfrac{\bar{x}_0 + as_0 - \mu_1 + t\sigma/\sqrt{n}}{\sigma\sqrt{\dfrac{1}{n} + \dfrac{t^2}{2n(n-1)}}}\right) = 1 - \alpha \\ \Phi\left(\dfrac{\bar{x}_0 + as_0 - \mu_2 + t\sigma/\sqrt{n}}{\sigma\sqrt{\dfrac{1}{n} + \dfrac{t^2}{2n(n-1)}}}\right) = \beta \end{cases} \tag{8-55}$$

上面，Φ^{-1} 是 Φ 的反函数.

近似地解出这个方程组，就可以获得诱变处理后应当挑取的单孢子菌落数目的估计值

$$n_1 = \frac{n}{p} = \frac{K_1^2}{p}\left(1 + \frac{K_2^2}{2}\right) \tag{8-56}$$

这里，

$$K_1 = \frac{\Phi^{-1}(1-\alpha) - \Phi^{-1}(\beta)}{\Phi^{-1}(1-P_0) - \Phi^{-1}(1-P_1)} \tag{8-57}$$

$$K_2 = \frac{\Phi^{-1}(1-P_0)\Phi^{-1}(\beta) - \Phi^{-1}(1-P_1)\Phi^{-1}(1-\alpha)}{\Phi^{-1}(1-\alpha) - \Phi^{-1}(\beta)} \tag{8-58}$$

p 是突变率.

就表 8.6 所列数据，如果把阈值取定为出发菌株的样本均值加上两个标准差，就是

$$\bar{x} + 2s \approx 112.4 \tag{8-59}$$

则

$$P_0 = 1 - \Phi(2) \approx 0.023 \tag{8-60}$$

从表 8.6 可见，诱变均值与出发菌株均值间已发现极显著差异. 出发菌株均值的样本容量为 18，在自由度为 17 的条件下它的 0.99 置信区间的上限为 103.74. 因此，为估计应挑取的单孢子菌落数目，不妨认为诱变分布至少近似地服从正态分布 $N(103.74, 6.18^2)$，从而可以算出 $P_1 \approx 0.08$. 取定 $\alpha = 0.01$，$\beta = 0.05$，从(8-56)就可以算出 $n_1 \approx 213$. 也就

是说，初筛中至少应当挑取 213 个经诱变而得的单孢子菌落。

在这项龟裂链霉菌的诱变育种实践中，我们实际挑取了323 个单孢子菌落，其结果已列于表 5“观测频数”一栏中。按本章第三节提出的原理和方法即可从实验资料估计出诱变效应，估计所得结果也列于表 5。在第三节中已作分析：诱变是成功的。由于诱变有明显效应，我们选定了一个较高的“门槛”：从参加初筛的 323 个菌株中选择了 16 株摇瓶效价超过 128 的菌株作为初筛入选株。这一过程，实质上就是鉴定试验。

验证试验的目的在于证实最终入选的确系预期的高产突变株；对均值作序贯 t 检验是合适的统计方法。

对于前述龟裂链霉菌诱变育种实践，鉴于初筛入选株较多，为了在同一环境下作比较，就把全部初筛入选株跟出发菌株放在一起作半复筛。通过半复筛，从 16 个初筛入选株中挑出了其平均效价超出半复筛中出发菌株平均效价 10% 的 6 株参加复筛。

对 6 个参加复筛的菌株，此出发菌株为对照，就它们的平均效价作序贯 t 检验。不同摇床及批次的数据，事先进行调整[18]。序贯 t 检验的原假设为 $\mu_1 = \mu_2$，备择假设为 $1.1\,\mu_1 \leqslant \mu_2$（即可望突变型较出发菌株增产一成以上）。犯第 I、II 类统计学错误的概率分别取定为 $\alpha = 0.05$，$\beta = 0.25$。经过三次复筛，育成了高产突变株——龟裂链霉菌 99 号菌株，并进入验证试验的第三阶段——车间对比。

车间对比，是正式投产前的最后的也是最重要的一个步骤。在经过试生产，证实不会因 99 号菌株的投产而招致重大经济损失以后，我们安排了“同步对比”的中试性生产检验，即在同一车间，由同样的操作人员在同样的设备上，按原来的工

艺规程，把选育株与生产株(一般即为出发菌株)随机地安排罐批次序生产，对放罐效价作序贯 t 检验. 序贯 t 检验的原假设与备择假设，此及犯两类统计学错误的概率，都跟复筛时相同. 车间对比的结果列于表 8.7.

表 8.7 车间对比结果

菌　株	投产罐数 n	平均放罐效价 $\bar{x}$	$\bar{x}$ 的标准误差 $s/\sqrt{n}$
出发菌株	12	100	6.90
99 号菌株	9	115.68	4.22

从表 8.7 可见，经过总共 21 个罐批的车间对比，已经可以得出接受备择假设的推断.

99 号菌株正式投产后，实际增产达 20.6%.

这次育种实践，由于事先有比较完善的设计，每做一个实验都有明确的目的，通过统计分析而得到的结论，通常总要比"十拿九稳"更有把握. 因此，整个试验(包括车间对比)只花了不到半年的时间，较之一般诱变育种效率大为提高.

在微生物工程中，育种工作的另一个具有共性的重要环节就是培养条件的优化.

一般微生物目标产物的产率受其产生菌多基因系统控制，这一论断已有足够的生物学证据. 例如，据Clutterbuck[19]及 Simpson 等[20]报道，影响构巢曲霉青霉素产率的基因或基因群就有 biA1, wA3, pabaA1, ΣpenA, ΣpenB, suAadE20, yA2, AcrA1, phenA2, sB3, sA2, pyroA4, lysB5, nicB8, riboB2, pA2, lacA1, galA1, facA303, adE20 等.

按照多基因学说，目标产物产率这个随机变量 (用 P 表示)，应当是基因型值(用 G 表示)及环境值(用 E 表示)这两个随机变量的共同结果. 即

$$P = G + E \tag{8-61}$$

如果用 $\bar{P}$, $\bar{G}$, $\bar{E}$ 分别表示这三个随机变量的期望，则目标产物产率的变异量可以表示成

$$\begin{aligned}(P - \bar{P})^2 &= [(G + E) - (\bar{G} + \bar{E})]^2 \\ &= (G - \bar{G})^2 + (E - \bar{E})^2 \\ &\quad + 2(G - \bar{G})(E - \bar{E})\end{aligned} \tag{8-62}$$

由 (8-62) 可见：目标产物产率的变化不仅取决于基因型的变化，还取决于环境的变化，进而取决于基因型与环境间的交互作用。对于微生物发酵，这个交互作用通常都是极其显著的。

培养条件的优化，目的在于找到一种特定的环境，使得控制目标产物产率的多基因系统能够得到特别有利的表达。在微生物工程中，培养条件所涉及的因素很多，其优化是个复杂的多因素规划问题。由于目标产物产率必定呈非线性变化，使得常用的一些方法难以奏效；但微生物实验可以在所控制的条件下短期内获得大量信息，却是其难能可贵之处。针对微生物的这些特点，我们对育种工作中培养条件优化这一环节采用了析因回归调控加上交互反馈的方法[21,22]。在因素相当多时，整个试验规模将很大，而必须分阶段进行。下面，仅举出产黄青霉某菌株青霉素产率受尿素、硝酸铵及硫酸钙影响的阶段性研究实例。

首先采取 3^3 完全析因设计[23]，对尿素等作如表 8.8 的安排(表内数值为培养基中的百分含量)。这样，一共安排了 27 个处理，每个处理做 5 个重复(即 5 个独立的发酵摇瓶)。析因试验的结果列于表 8.9；表 8.10 则是对表 8.9 所列资料作析因分析的结果。

从而可见，尿素、硝酸铵及硫酸钙三因素对青霉素产率的所有各个主效应及交互作用均极为显著，其中尤以尿素的主

表 8.8　尿素等的 3^3 析因设计

因素 \ 水平	1	2	3
A：尿　素	0.10	0.15	0.20
B：硝酸铵	0.15	0.20	0.25
C：硫酸钙	0.10	0.20	0.30

表 8.9　3^3 析因试验结果

					A(%) 0.10	0.15	0.20
B (%)	0.15	C (%)	0.10	ΣX	483.42	580.53	617.20
				ΣX^2	46795.94	68494.07	76301.50
			0.20	ΣX	486.46	501.92	607.54
				ΣX^2	47378.25	50525.45	73923.47
			0.30	ΣX	502.66	487.73	515.20
				ΣX^2	50650.50	47637.15	53426.34
	0.20	C (%)	0.10	ΣX	470.44	467.20	648.80
				ΣX^2	44278.67	43833.59	84457.24
			0.20	ΣX	494.48	479.02	593.27
				ΣX^2	48719.66	46083.80	70506.94
			0.30	ΣX	472.16	500.07	525.25
				ΣX^2	44650.88	50056.30	55418.20
	0.25	C (%)	0.10	ΣX	471.55	455.00	487.71
				ΣX^2	44497.93	41454.09	48419.22
			0.20	ΣX	454.34	527.13	546.82
				ΣX^2	41295.00	55969.08	60056.26
			0.30	ΣX	465.55	481.54	537.18
				ΣX^2	43398.11	46571.95	57821.55

表 8.10　表 8.9 资料的析因分析

变异来源	自由度	平方和	均　方	F
A	2	7376.23	3688.12	77.53**
B	2	1438.60	719.30	15.12**
C	2	587.83	293.91	6.18**
AB	4	877.96	219.49	4.61**
AC	4	810.49	202.62	4.26**
BC	4	1171.36	292.84	6.16**
ABC	8	2418.82	302.35	6.36**
误差	108	5137.61	47.57	
总和	134	19818.90		

** 表示 0.01 水平显著，即极显著.

效应为最.

从表 8.9 所列资料，采用三元二次多项式回归模型，可以得到回归方程

$$\hat{X} = 108.61 - 144.10A + 6.68B + 4.36C + 1866.67A^2 - 579.12AB - 635.89AC - 406.95B^2 + 819.48BC - 236.10C^2, \quad (8\text{-}63)$$

其中，X 为青霉素效价. 从 (8-63)可得预测极值点

$$\begin{cases} A = -1.70 \\ B = -4.72 \\ C = -5.90 \end{cases} \quad (8\text{-}64)$$

(8-64)不仅远离样本范围

$$\begin{cases} A: \ 0.10—0.20 \\ B: \ 0.15—0.25 \\ C: \ 0.10—0.30 \end{cases} \quad (8\text{-}65)$$

并且到达全为负值的不合理境地.

这一现象的发生，可以通过边缘趋势分析来加以解释. 令 X_{ijkl} 表示因素 A 的第 i 水平、因素 B 的第 j 水平，及因素

C的第 k 水平所决定的处理中的第 l 个重复所观测到的青霉素效价。从表 9 所列资料可以得到

$$\begin{cases} X_{1\cdots} = \sum_{i=1}^{3}\sum_{k=1}^{3}\sum_{l=1}^{5} X_{1jkl} = 4301.06 \\ X_{2\cdots} = 4480.17 \\ X_{3\cdots} = 5078.97 \end{cases} \tag{8-66}$$

(8-66) 说明，随着尿素百分含量的增长，青霉素效价呈上升趋势。然而，从表 8.9 还可得到

$$\begin{cases} X_{\cdot 1\cdot\cdot} = \sum_{i=1}^{3}\sum_{k=1}^{3}\sum_{l=1}^{5} X_{i1kl} = 4782.71 \\ X_{\cdot 2\cdot\cdot} = 4650.68 \\ X_{\cdot 3\cdot\cdot} = 4426.81 \end{cases} \tag{8-67}$$

$$\begin{cases} X_{\cdot\cdot 1\cdot} = \sum_{i=1}^{3}\sum_{i=1}^{3}\sum_{l=1}^{5} X_{ij1l} = 4681.84 \\ X_{\cdot\cdot 2\cdot} = 4690.98 \\ X_{\cdot\cdot 3\cdot} = 4487.37 \end{cases} \tag{8-68}$$

(8-67) 及 (8-68) 分别说明，硝酸铵及硫酸钙百分含量的增长，导致了青霉素效价下降的趋势。

从上述边缘趋势分析可见，尿素、硝酸铵及硫酸钙虽然对青霉素多基因系统的表达是重要的，但它们的水平取得不够合理。尿素百分含量应当适当调高，硝酸铵及硫酸钙的百分含量应当适当调低。

通过对实验资料的详细分析，调整设计中的水平，并用以控制下一循环的析因回归，这就是调控。因素相当多时，分阶段地利用上一阶段的优化信息去优化其它因素的水平，反复进行，直到获得相对稳定的结果，这就是交互反馈。

除去对产黄青霉的青霉素多基因系统的研究外，对龟裂链霉菌的土霉素多基因系统以及生米卡链霉菌 (*Streptomyces*

mycarofaciens）的麦迪霉素多基因系统的研究[21] 都获得了具有工业价值的结果。

六、核酸分子的断裂

制备核酸（DNA 或 RNA）分子或其特定片段，是微生物基因工程的必要环节．制备过程中需要采用一系列高级技术，一部分核酸分子有可能一再断裂而产生大量断片[24]。

链状分子的随机断裂，是个相当复杂的过程[25]．我们不妨假定核酸分子的长度为 L，并且不妨进而假定在时间区间 δt 内任一长度为 δx 的片段发生断裂的概率为 $\lambda\,\delta x\delta t$，即把断裂看成是按时间及长度的二维积空间中的泊松过程而独立发生的．这样，在固定的时间中，各个分子所发生的断裂数目遵循泊松分布，其均值为 λL；从而，一个分子恰发生 m 次断裂的概率为

$$P_m = (\lambda L)^m e^{-\lambda L}/m!,\ m = 0, 1, 2, \cdots \qquad (8\text{-}69)$$

这样，如果一个分子发生了 n 次断裂而产生了 $n+1$ 个断片，其中随机选出一个具有长度 y 的片段的概率密度为

$$n(L-y)^{n-1}/L^n,\ 0 < y < L,\ n = 1, 2, \cdots \qquad (8\text{-}70)$$

在(8-59)中令 $m = 0$，即可预期占原有分子总数的 $e^{-\lambda L}$ 的分子尚未发生断裂而仍具有长度 L；而其余部分的概率密度为

$$\begin{aligned} h(y) &= \sum_{n=1}^{\infty} e^{-\lambda L}\frac{(\lambda L)^n}{n!}\cdot\frac{n(L-y)^{n-1}}{L^n}\Big/(1-e^{-\lambda L}) \\ &= e^{-\lambda L}\lambda e^{\lambda(L-y)}/(1-e^{-\lambda L}) \\ &= \lambda e^{-\lambda y}/(1-e^{-\lambda L}),\ 0 < y < L \end{aligned} \qquad (8\text{-}71)$$

英国牛津大学生物数学系的 Bithell 等曾在 L 是常数的假定下作过深入的研究[25]。

核酸分子是具有生物学变异的[26]，因此，可以更进一步地

假设核酸分子的长度L具有分布函数$F(L)$. 这样，从(8-69)—(8-71)可以推出，具有长度x的随机片段的密度为

$$g(x)=\int_0^\infty (e^{-\lambda L}\delta(x-L)+\lambda e^{-\lambda x}I(x))dF(L) \quad (8\text{-}72)$$

其中，狄拉克 (Dirac) 函数 $\delta(x)$ 具有性质

$$\begin{cases}\delta(x)=0, & x\neq 0\\ \int_{-\infty}^{\infty}\delta(x)dx=1\\ \int_{-\infty}^{\infty}A(x)\delta(x-a)dx=A(a), & A\text{为任意函数}\end{cases} \quad (8\text{-}73)$$

并且

$$I(x)=\begin{cases}1, & x\in(0,L)\\ 0, & \text{其他}\end{cases} \quad (8\text{-}74)$$

设对应于分布函数F的密度为f，即 $\frac{d}{dx}F(x)=f(x)$，(8-72) 可以化成

$$\begin{aligned}g(x)&=f(x)e^{-\lambda x}+\lambda e^{-\lambda x}\int_x^\infty dF(L)\\&=e^{-\lambda x}[f(x)+\lambda(1-F(x))]\end{aligned} \quad (8\text{-}75)$$

从 (8-75) 就可以得出期望

$$\begin{aligned}E(x^k)&=\int_0^\infty x^k g(x)dx\\&=\int_0^\infty x^k e^{-\lambda x}[f(x)-\lambda F(x)]dx\\&\quad+\int_0^\infty \lambda x^k e^{-\lambda x}dx\end{aligned} \quad (8\text{-}76)$$

再利用积分技巧以及

$$\int_0^\infty \lambda x e^{-\lambda x}dx=\frac{1}{\lambda} \quad (8\text{-}77)$$

就有

$$E(x^k) = \frac{k}{\lambda}\left(E(x^{k-1}) - \int_0^\infty x^{k-1}e^{-\lambda x}f(x)dx\right) \quad (8\text{-}78)$$

上面，k 是正整数.

关于未断裂的核酸分子长度 L，可以被普遍接受的假设是：L 近似地服从某一正态分布 $N(\mu, \sigma^2)$. 在这个假设下，从 (8-78) 就有

$$E(x) = \frac{1}{\lambda}\left(1 - \exp\left(-\lambda\mu + \frac{\lambda^2\sigma^2}{2}\right)\right) \quad (8\text{-}79)$$

$$E(x^2) = \frac{2}{\lambda}\left(E(x) - (\mu - \lambda\sigma^2)\right.$$
$$\left.\cdot \exp\left(-\lambda\mu + \frac{\lambda^2\sigma^2}{2}\right)\right) \quad (8\text{-}80)$$

$$E(x^3) = \frac{3}{\lambda}\left(E(x^2) - (\sigma^2 + (\mu - \lambda\sigma^2)^2)\right.$$
$$\left.\cdot\exp\left(-\lambda\mu + \frac{\lambda^2\sigma^2}{2}\right)\right) \quad (8\text{-}81)$$

对于实验资料，采用矩估计的方法，从(8-79)—(8-81)就可以得到参数 λ, μ, σ^2 的估计值. 如果只用 (8-79)，通过交互地达到

$$\min \chi^2(\lambda|\hat{E}(x), \hat{\mu}) \quad (8\text{-}82)$$
$$\min \chi^2(\lambda|\hat{E}(x), \hat{\sigma}^2) \quad (8\text{-}83)$$

而最终按事先给定的精度估计出 λ, μ, σ^2，这就是交互反馈最小 χ^2 估计，它与最大似然估计等价.

然而，使得问题进一步复杂化的是，生物化学的研究发现，核酸分子的随机断裂并非完全服从泊松过程；例如，有些核酸分子在某个位点上特别容易或不容易发生断裂[26]. 为了能够包含更加广泛的状况，我们可以简化地假设未断裂核酸分子长度 L 服从正态分布 $N(\mu_1, \sigma_1^2)$，全部真实断片的长度的

密度具有在区间 $(0, L)$ 上的类指数形式

$$\varphi(x)=\begin{cases}(a+bx)e^{-\lambda x}, & 0<x<L\\ 0, & \text{其他}\end{cases} \tag{8-84}$$

并用 μ_2, σ_2^2 表示 (8-84) 所确定的均值及方差. 这样，全部片段(包括未断裂分子及真实断片)长度的分布将是正态分布与类指数分布的混合，并具有分布函数

$$J(x)=\int_{-\infty}^{x}\left(\frac{1-p}{\sigma_1\sqrt{2\pi}}\exp\left(-\frac{(t-\mu_1)^2}{2\sigma_1^2}\right)+p\varphi(t)\right)dt \tag{8-85}$$

μ_3, σ_3^2 表示由 (8-85) 确定的均值与方差；其中 p 为真实断片数目在全部片段数目中所占的比率.

从 (8-84)—(8-85) 就可以推出

$$b=\frac{\lambda^4(\mu_2 L-\mu_2^2-\sigma_2^2)+\lambda^3(2\mu_2-L)}{(\lambda L+2)e^{-\lambda L}+\lambda L-2} \tag{8-86}$$

$$a=(\lambda^3(L-\mu_2)+\lambda^2-b(e^{-\lambda L}-\lambda L+1))/(\lambda^2 L) \tag{8-87}$$

$$(b+a\lambda+b\lambda L)e^{-\lambda}L=b+a\lambda-\lambda^2 \tag{8-88}$$

$$\mu_3=(1-p)\mu_1+p\mu_2 \tag{8-89}$$

$$\sigma_3^2=(1-p)\sigma_1^2+p\sigma_2^2+p(1-p)(\mu_1-\mu_2)^2 \tag{8-90}$$

利用 (8-86)—(8-90)，通过交互地达到

$$\min \chi^2(p|\hat{\mu}_1, \hat{\sigma}_1^2, \hat{\mu}_3, \hat{\sigma}_3^2) \tag{8-91}$$

$$\min \chi^2(p|\hat{\mu}_2, \hat{\sigma}_2^2, \hat{\mu}_3, \hat{\sigma}_3^2) \tag{8-92}$$

就可以按事先给定的精度得到 λ, a, b, μ_1, σ_1^2 的估计值，当然也可以得到 μ_2, σ_2^2 的估计值.

从各个参数的实际含意可见，在 (8-85) 的模型下

$$\rho=p\mu_2/\mu_3 \tag{8-93}$$

表示在所观测的时刻下已断裂分子数目在全部分子数目中所占的比率，称之为断裂率. 断裂率 ρ 可以作为评价制备核酸分子的生物技术的一项指标.

Chi 等报道了对鸟瘤病毒 (avian myeloblastosis virus) 的核糖核酸 (RNA) 分子随机断裂的电子显微镜观测结果[27]。作者在 (8-85) 的模型下作了估计，结果列于表 8.11。

表 8.11 按 (8-85) 得到的结果

参数		$\hat{\mu}_1$	$\hat{\sigma}_1^2$	$\hat{\mu}_2$	$\hat{\sigma}_2^2$	$\hat{p}$	$\hat{\rho}$
截部	0.15	2.0847	0.0149	0.6937	0.3604	0.9272	0.81
起点	1.35	2.0858	0.0130	0.7212	0.3911	0.9459	0.86

长度	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9
观测频数	146	152	110	101	96	53	54	62	45
期望频数		128.63	113.65	100.41	88.71	78.37	69.24	61.17	54.05

长度	1.0	1.1	1.2	1.3	1.4	1.5	1.6	1.7	1.8
观测频数	39	38	40	28	33	29	31	28	28
期望频数	47.75	42.19	37.27	32.93	29.09	25.70	22.73	20.34	20.12
					35.80	31.84	28.32	25.31	23.88

长度	1.9	2.0	2.1	2.2	2.3	2.4	2.5	2.6	2.7
观测频数	24	39	52	27	15	5	5	0	1
期望频数	26.35	39.03	43.64	31.53	16.77		9.90		
	28.16	39.79	44.38	31.99	17.92		9.61		

Bithell 等在 L 是常数的假定下，也对该资料进行了估计[29]。Bithell 等的结果与作者的结果间的主要项目的比较，列于表 8.12。

在上述各种结果中，由于目标函数 χ^2 可以在分布的不同截部上作出，所以估计也可以对不同的截部作出。

从作者结果优于 Bithell 等结果这一点，反过来也证实了核酸分子的随机断裂很可能并非完全服从泊松过程[28]。

表 8.12 两种结果的比较

参数			长度期望 L	标准误差 s. e. (L)	χ^2
截部起点	0.15	Bithell 等	2.135	0.020	45.4
		作者	2.0847	0.0016	33.81
	0.35	Bithell 等	2.129	0.021	6.6
		作者	2.0858	0.0016	5.12

七、结束语

统计微生物学，是一门在理论上及应用上都有广阔前景的新兴学科。这里，仅是结合作者近年来的工作，作了扼要的介绍。

作为当代科学技术生长点之一的生物工程，目前主要以微生物为材料。正在蓬勃兴起的工业化的生物工程，迫切需要能够针对微生物特性的数学研究工作。统计微生物学的新开拓，已经是"出现在地平线上的桅杆"了。

参考文献

[1] G. 孟德尔著，吴仲贤译，《植物杂交的实验》，科学出版社，1957.

[2] Luria, S. E., Delbrück M., *Genetics*, **28**, 491(1943).

[3] Watson, J. D., Crick, F. H. C., *Nature*, **171**, 737(1953).

[4] 刘垂玕，自然辩证法通讯，**1**，46 (1984).

[5] 刘垂玕，微生物学报，**20**，166(1980).

[6] Newcombe, H. B., *Nature*, **164**, 150(1949).

[7] Lederberg, J., Lederberg, E. M., *Jour. Bacterial*, **63**, 399(1952).

[8] Pullman, B., Pullman, A., "Quantum Biochemistry", Wiley, New York, 1963.

[9] Liu, C. Y. (刘垂玕), *Scientia Sinica*, (27), 936(1984).

[10] Liu, C. Y. (刘垂玕), Estimation of mutation rates, Abstract of Contribution Papers, "XIII International Congress of Microbiology", Boston,

148, 1982.

[11] Liu, C. Y. (刘垂玕), A model for mutation effect, Abstract of Contribution Papers, "XV International Congress of Genetics", New Delhi, 816, 1983.

[12] 刘垂玕，微生物诱变的数学模型及诱变育种的设计，应用科学学报，**4**，95(1986).

[13] Hershey, A. D., Rotman, R., Spontaneous mutations in bacterial viruses, Cold Spring Harbor Symp. *Quant. Biol.*, **11**, 67(1949).

[14] Lederberg, J., Tatum, E. L., Novel genotypes in mixed cultures of biochemical mutants of becterial, Cold Spring Harbor Symp. *Quant. Biol.*, **11**, 113(1946).

[15] Caten, C. E., Jinks, J. L., Quantitative genetics, "Second International Symposium on the Genetics of Industrial Microorganism", Academic Press, London, 93, 1976.

[16] 诸葛健等，微生物学报，**24**，74(1984).

[17] Liu, C. Y. (刘垂玕), *Kexue Tongbao*, **27**, 321(1982).

[18] 刘垂玕，抗生素，**9**，370(1984).

[19] Clutterbuck, A. J., *Genetical Research*, **21**, 291(1973).

[20] Simpson, I. N., Caten, C. E., *Jour. Gener. Microb.*, **121**, 5(1980).

[21] 刘垂玕，产黄青霉某菌系青霉素产率的析因回归调控研究 I，抗生素，**11**，350(1986).

[22] Liu, C. Y. (刘垂玕), Some Statistical Principle on Microbes Genetics, Abstracts of Contribution Papers, "XIV International Congress of Microbiology", G3-1(1986).

[23] Box, G. E. P., *et al.*, "Statistics for Experimenters", Wiley, New York, 1978.

[24] Chein, Y. H., *et al.*, "Molecular Biology of RNA Tumor Viruses" (J. R. Stephenson ed.), Academic Press, New York, 1980, 395.

[25] Bithell, J. F., *et al.*, *Biometrics*, **38**, 201(1982).

[26] Weir, B. S. (ed.), "Statistical Analysis of DNA Sequence Data", Marcel Dekker, New York, 1983.

[27] Chi, Y. Y., *et al.*, *Virology*, **64**, 217(1975).

[28] Liu, Chuiyu (刘垂玕), Estimate to length of nucleic-acid Molecules, *Biométrie-Proximétrie*, **25**, 35(1985).

第九章　数学遗传学

杨义群　　吕慧能
（浙江农业大学）

数学遗传学（mathematical genetics）是数学与遗传学有机结合的一门边缘学科，既是遗传学的一个分支，又是生物数学的一个重要分支.

早在1865年，遗传学的奠基人孟德尔就是由于将数学与遗传学有机的结合，产生了他那不朽的论著[1]. 接着于1908年，英国著名数学家 G. H. Hardy 与德国遗传学家 W. Weinberg 又利用数学方法，同时独立地阐明了孟德尔群体的遗传平衡法则（law of genetic equilibrium）[2]. 这是数学遗传学中的一个重要基础. Hardy（1877—1947）一生中在基础数学理论的许多分支中做了大量杰出的工作，在我国著名的数学家中也有他的学生，他有好几部数学基础理论的名著已译成中文[3,4]，在我国数学界与遗传学界都有着很大的影响. 由此可见，数学遗传学早为数学家与遗传学家们所重视.

近年来，生物数学的发展非常迅速. 由于这方面文献的激增，美国《数学评论》（Mathematical Reviews）[25] 已确定从1986年起，将生物学与行为科学（Biology and Behavioral Sciences，分类号92）从第二大类（Class 2）升为第一大类（Class 1），而其中在分类号92A10下的遗传学（Genetics）是占了相当比重的.

数学遗传学不仅与遗传学的许多分支密切相关，而且与

数学的许多分支(例如概率论、数理统计、多元统计分析、随机过程、微分方程、计算数学、代数学与拓扑学等)密切联系，这里只能选择一部分作些介绍.

一、随机交配大群体的遗传平衡

这里先讨论一个随机交配的二倍体 (diploid) 生物大群体，设该群体充分大(其中的个体充分多)，个体之间的交配完全随机，除了连锁 (linkage)外，没有其他因素[例如基因的突变(mutation)，迁移(migration)或选择(selection)等]的干扰.

(一) 一个位点的情形

先考察该群体的一个位点 (locus 或 site)，记为 A，其上的(复)等位基因 [(multiple) alleles] 记为 A_1, A_2, $\cdots$. 在该群体 t 代产生(并参加交配，以下同)的配子 (gamete) 中，该位点上取基因 A_i 的频率(概率)记为 $P_t(A_i)$ $(i=1, 2, \cdots)$，则有 $\sum_i P_t(A_i)=1$ $\forall t$，该群体 t 代产生的配子组成是 $\sum_i P_t(A_i)A_i$，$t+1$ 代的遗传组成 [genetic constitution, 或基因型 (genotype) 组成] 是

$$\left[\sum_i P_t(A_i)A_i\right]^2 \tag{9-1}$$

于是 $t+1$ 代产生的配子中，该位点上取基因 A_i 的频率

$$P_{t+1}(A_i)=P_t(A_i)/\sum_j P_t(A_j)=P_t(A_i)$$
$$(i=1, 2, \cdots) \tag{9-2}$$

与 t 代相同，所以就一个位点来说，大群体在随机交配后，基因频率 $P_t(A_i)$ 不随 t 改变，从而至多随机交配一代后，就达到了 (9-1) 式的遗传平衡状态. Hardy[2] 当时的考虑，就是

如此一个位点的情形. 以下可见,现在这一理论已发展很大.

(二) 两个位点的情形

接着考察该群体的两个位点,记为 A 与 B,其上的等位基因分别记为 $A_1, A_2, \cdots$ 与 $B_1, B_2, \cdots$. 该群体 t 代产生的配子中, AB 这两个位点上取 A_iB_j 的频率记为 $P_t(A_iB_j)$, 则有 $\sum_{i,j} P_t(A_iB_j) = 1 \ \forall t$.

现又设 AB 这两个位点的重组(记这一事件为 R)频率(recombination frequency, 也称为交换值)[11] 为 $r \triangleq P(R)$ $(0 < r \leqslant 1/2)$. 于是 $t+1$ 代产生的配子可分为两类: 重组的(频率为 r), 非重组的[频率为 $P(\bar{R}) = 1 - r$]. 在重组的配子中, A_i 在 A 位点的频率为 $P_{t+1}(A_i|R) = P_t(A_i)$, B_j 在 B 位点的频率类似地为 $P_t(B_j)$, 而且这两个事件互相独立,因此 A_iB_j 在 AB 位点的频率为

$$P_{t+1}(A_iB_j|R) = P_{t+1}(A_i|R)P_{t+1}(B_j|R) = P_t(A_i)P_t(B_j)$$

于是, $t+1$ 代产生的配子中 A_iB_j 在 AB 位点的频率为

$$\begin{aligned} P_{t+1}(A_iB_j) &= P(\bar{R})P_{t+1}(A_iB_j|\bar{R}) + P(R)P_{t+1}(A_iB_j|R) \\ &= (1-r)P_t(A_iB_j) + rP_t(A_i)P_t(B_j) \end{aligned} \tag{9-3}$$

此外,由 (9-2) 式有

$$P_t(A_i) = P_0(A_i) \ \text{及} \ P_t(B_j) = P_0(B_j) \quad \forall t, i, j \tag{9-4}$$

结合上两式,便得

$$\begin{aligned} P_t(A_iB_j) &= (1-r)^tP_0(A_iB_j) \\ &\quad + [1-(1-r)^t]P_0(A_i)P_0(B_j) \\ &= P_0(A_i)P_0(B_j) + (1-r)^td_{ij} \\ &\qquad (t, i, j = 1, 2, \cdots) \end{aligned} \tag{9-5}$$

这里当且仅当

$$d_{ij} \triangleq P_0(A_iB_j) - P_0(A_i)P_0(B_j) \equiv 0 \tag{9-6}$$

时群体处于遗传平衡状态. 显然,一般有

$$P_{+\infty}(A_iB_j) = P(A_i)P(B_j) \tag{9-7}$$

当雌雄二性的重组频率分别为 r_f 与 r_m 时[10]，$t+1$ 代雌性产生的配子中 A_iB_j 在 AB 位点的频率为

$$P_{t+1}(A_iB_j|\text{雌}) = (1-r_f)P_t(A_iB_j) + r_fP_t(A_i)P_t(B_j)$$

类似于 (9-3) 式有

$$P_{t+1}(A_iB_j|\text{雄}) = (1-r_m)P_t(A_iB_j) + r_mP_t(A_i)P_t(B_j)$$

于是 $t+1$ 代产生的配子中 A_iB_j 在 AB 位点的频率为

$$P_{t+1}(A_iB_j) = \frac{1}{2}P_{t+1}(A_iB_j|\text{雌}) + \frac{1}{2}P_{t+1}(A_iB_j|\text{雄})$$

结合上述三式，可知 (9-3) 式仍成立，其中 $r = (r_f + r_m)/2$.

(三) 三个位点的情形

现考察该群体的三个位点，记为 A，B 与 C，其上的等位基因分别记为：$A_1, A_2, \cdots$；$B_1, B_2, \cdots$；及 $C_1, C_2, \cdots$. 又记 a 是 A 与 BC 分离的重组频率，b 是 B 与 AC 分离的重组频率，c 是 C 与 AB 分离的重组频率. 该群体 t 代产生的配子中，$A_iB_jC_k$ 在 ABC 位点的频率记为 $P_t(A_iB_jC_k)$，则 $\sum_{i,j,k} P_t(A_iB_jC_k) = 1 \ \forall t$. 类似于 (9-3) 式有

$$\begin{aligned}
P_{t+1}(A_iB_jC_k) &= (1-a-b-c)P_t(A_iB_jC_k) \\
&\quad + aP_0(A_i)P_t(B_jC_k) + bP_0(B_j)P_t(A_iC_k) \\
&\quad + cP_0(C_k)P_t(A_iB_j) \\
P_{t+1}(A_iB_j) &= (1-a-b)P_t(A_iB_j) \\
&\quad + (a+b)P_0(A_i)P_0(B_j) \\
P_{t+1}(A_iC_k) &= (1-a-c)P_t(A_iC_k) \\
&\quad + (a+c)P_0(A_i)P_0(C_k) \\
P_{t+1}(B_jC_k) &= (1-b-c)P_t(B_jC_k) \\
&\quad + (b+c)P_0(B_j)P_0(C_k)
\end{aligned}$$

及

$$
\begin{aligned}
L_t \triangleq\ & P_t(A_iB_jC_k) - P_0(A_i)P_t(B_jC_k) \\
& - P_0(B_j)P_t(A_iC_k) - P_0(C_k)P_t(A_iB_j) \\
& + 2P_0(A_i)P_0(B_j)P_0(C_k) \\
=\ & (1-a-b-c)L_{t-1} = \cdots \\
=\ & (1-a-b-c)^tL_0 \quad \forall t > 0
\end{aligned} \tag{9-8}
$$

于是，只要 a，b 与 c 中至少有两个为正，利用上一小节的结果，就有

$$
L_{+\infty} = 0 \text{ 及 } P_{+\infty}(A_iB_jC_k) = P_0(A_i)P_0(B_j)P_0(C_k) \tag{9-9}
$$

考察 n 个位点时，可有类似的结果[37]．在实际的自然群体中，有着与上述理论基本相符的例子[50]。

二、基因频率的变化

上一节中，我们排除了使基因频率发生变化的各种因素．现在来讨论其中一些主要因素的影响，主要考察一对等位基因（记为 A 与 a）的情形。

（一）具恒定适合度比例的选择

1. 显性情形

假设在随机交配的大群体中，基因型 AA，Aa 与 aa 的适合度 (fitness)[35] 比例为

$$
1:(1-ks):(1-s) \tag{9-10}
$$

其中 $s \in [0, 1]$称为选择压力或选择系数 (selection coefficient)，$k(0 \leqslant ks \leqslant 1)$ 称为显性度 (degree of dominance)。

该群体第 n 代产生的配子(基因) A的频率记为 p_n，则在随机交配下，第 $n+1$ 代的遗传组成是

$$
(p_nA + q_na)^2 = p_n^2AA + 2p_nq_nAa + q_n^2aa \tag{9-11}
$$

其中记 $q_n \triangleq 1 - p_n$. 由于适合度比例 (9-10), 成年(有繁殖能力)个体的遗传组成就变为

$$[P_n^2 AA + 2p_n q_n(1 - ks)Aa + q_n^2(1 - s)aa]/$$
$$(1 - 2p_n q_n ks - sq_n^2)$$

于是就有递推公式

$$q_{n+1} = q_n(1 - ksp_n - sq_n)/(1 - 2ksp_n q_n - sq_n^2) \quad (9\text{-}12)$$

也即

$$\Delta q_n \triangleq q_n - q_{n+1} = sp_n q_n[k + (1 - 2k)q_n]/$$
$$(1 - 2ksp_n q_n - sq_n^2) \quad (9\text{-}13)$$

当 $0 \leqslant k \leqslant 1$ 时, 除了 $q_0 = 0$ 或 1 (此时相应地有 $q_n \equiv 0$ 或 1) 外 $q_n \downarrow 0$. 事实上,此时因为

$$k + q_n \geqslant 2\sqrt{kq_n} \geqslant 2kq_n,$$

所以即由 (9-12) 式知 $q_n \downarrow$. 记着 $q \triangleq \lim q_n < 1$, 则 (9-12) 式在 $n \to +\infty$ 时变为

$$q = q[1 - (1 - q)ks - qs]/$$
$$[1 - 2(1 - q)qks - sq^2]$$

此式等价于 $q = 0$ 或 $k = 1/(2 - 1/q)$, 而后者显然不成立.

以下考虑 q_n 或 n 的估算. 分几种情形讨论.

(1) 当 $k = 0$ 时 [这时称 A (相对于 a) 为完全显性 (completely dominant)], (9-13) 式简化为

$$\Delta q_n = sq_n^2(1 - q_n)/(1 - sq_n^2) \quad (9\text{-}14)$$

由于 $q_n \downarrow 0$, 所以在 $q_0 \leqslant 2/3$ 的条件下有 $\Delta q_n \downarrow 0$. 于是我们可将 $q(n) \triangleq q_n$ 拓广成绝对连续的单调函数且

$$-q'(n + \theta) = \Delta q_n = sq_n^2 \frac{1 - q_n}{1 - sq_n^2}$$

$$> sq_{n+\theta}^2 \frac{1 - q_{n+\theta}}{1 - sq_{n+\theta}^2} \quad \forall \theta \in (0, 1) \ (n = 0, 1, \cdots)$$

也即当 $n\in(0,+\infty)\backslash\{1,2,\cdots\}$ 时有

$$-\frac{dq_n}{dn}\geqslant sq_n^2\frac{1-q_n}{1-sq_n^2},$$

也即

$$-\frac{dn}{dq_n}\leqslant\frac{1}{s}\left(\frac{1}{q_n}+\frac{1}{q_n^2}-\frac{1-s}{1-q_n}\right)\qquad(9\text{-}15)$$

末式两边关于 q_n 在 $(q_n,\ q_0)$ 上积分，便得[5,34]

$$n\leqslant\frac{1}{s}\left[\frac{1}{q_n}-\frac{1}{q_0}+\ln\frac{q_0}{q_n}+(1-s)\ln\frac{1-q_n}{1-q_0}\right]\qquad(9\text{-}16)$$

这时若 $s=1$，则由 (9-12) 式直接可得

$$q_n=1/(n+1/q_0),\ \text{也即}\ n=1/q_n-1/q_0\qquad(9\text{-}17)$$

(2) 当 $k=1/2$ 时 [这时称 A 为半显性 (semidominant)]，(9-13)式简化为

$$\Delta q_n=\frac{1}{2}sq_n(1-q_n)/(1-sq_n),$$

于是类似地可得

$$n\leqslant\frac{2}{s}\left[\ln\frac{q_0}{q_n}+(1-s)\ln\frac{1-q_n}{1-q_0}\right]\qquad(9\text{-}18)$$

这时若 $s=1$，则由 (9-12) 式直接可得

$$q_n=2^{-n}q_0.\ \text{也即}\ n=\log_2\frac{q_0}{q_n}=\frac{1}{\ln 2}\ln\frac{q_0}{q_n}\qquad(9\text{-}19)$$

(3) 当 $k=1$ 时 [这时称 A 为完全隐性 (completely recessive)]，(9-13) 式简化为 $\Delta q_n=sp_n^2q_n/(1-2sq_n+sq_n^2)$，于是类似地可得 [注意：(9-16)、(9-18) 与 (9-20) 式两端都近似相等]

$$n\leqslant\frac{1}{s}\left[\ln\frac{q_0}{q_n}+(1-s)\ln\frac{1-q_n}{1-q_0}+\frac{1-s}{1-q_0}-\frac{1-s}{1-q_n}\right]\qquad(9\text{-}20)$$

这时若 $s=1$，则由 (9-12) 式直接可得 $q_n=0\ \forall\ n\geqslant 1$

(4) 当 $0<h<1/2$ (称 A 为不完全显性)或 $1/2<h<1$ (称 A 为不完全隐性)时，类似地可得

$$n\doteq\frac{1}{s}\left[\frac{1}{h}\ln\frac{q_0}{q_n}+\frac{1-s}{1-h}\ln\frac{1-q_n}{1-q_0}+\left(\frac{1}{h}-1-h\frac{1-s}{1-h}\right)\times\ln\frac{(1-2h)q_n+h}{(1-2h)q_0+h}\right] \tag{9-21}$$

2. 超显性情形

在超显性 (overdomiuant) 时，(9-10) 式的适合度比例变为

$$(1-s_1):1:(1-s_2)\quad(0\leqslant s_1,\ s_2\leqslant 1) \tag{9-22}$$

这时 (9-12) 与 (9-13) 式分别变为

$$q_{n+1}=q_n(1-s_2q_n)/(1-s_1p_n^2-s_2q_n^2)$$

与

$$\Delta q_n=p_nq_n(s_2q_n-s_1p_n)/(1-s_1p_n^2-s_2q_n^2)$$

类似地可证：除 $q_0=0$ 或 1 (这时相应地有 $q_n\equiv 0$ 或 1) 外，q_n 单调地趋向于 $s_1/(s_1+s_2)$. 且有

$$n\doteq\left(1-\frac{1}{s_1}\right)\ln\frac{q_0}{q_n}+\left(\frac{1}{s_2}-1\right)\ln\frac{1-q_n}{1-q_0}+\left(\frac{1}{s_1}+\frac{1}{s_2}-1\right)\ln\frac{(s_1+s_2)q_0-s_1}{(s_1+s_2)q_n-s_1} \tag{9-23}$$

已有一些实验数据与上述理论值较为一致[43,38]。

3. 两个位点的情形

现考察分别具有两个等位基因 A，a 与 B，b 的两个位点情形. 这时有四种配子 AB，Ab，aB 与 ab. 设 t 代产生这四种配子的频率依次为 x_1，x_2，x_3 与 x_4. 则在随机交配下，

$t+1$ 代的遗传组成是 $(x_1AB + x_2Ab + x_3aB + x_4ab)^2$. 由此可求得 $t+1$ 代基因型 $AABB$, $AABb$, $AAbb$, $AaBB$, $AaBb$, $Aabb$, $aaBB$, $aaBb$ 与 $aabb$ 的频率依次为 x_1^2, $2x_1x_2$, x_2^2, $2x_1x_3$, $2x_1x_4 + 2x_2x_3$, $2x_2x_4$, x_3^2, $2x_3x_4$ 与 x_4^2. 又设其相应的适合度比例依次为 $w_{11}:w_{12}:w_{22}:w_{13}:w_{14}(=w_{23}):w_{24}:w_{33}:w_{34}:w_{44}$. 又记这两个位点间的重组值为 r. 那末不难算得 $t+1$ 代产生的配子中, AB, Ab, aB 与 ab 的频率依次为[42]

$$x_i' = (x_iw_i - rw_{14}D)/w \quad (i = 1, 2, 3, 4)$$

其中记 $w_{ji} \triangleq w_{ij}$, $w_i \triangleq \sum_{j=1}^{4} x_jw_{ij}$ 及 $w \triangleq \sum_{i=1}^{4} x_iw_i$, 而 $D \triangleq x_1x_4 - x_2x_3$ 称为连锁不平衡系数 (coefficient of linkage disequilibrium).

[例 1] 当 $w_{ii} = (1-s)(1-t)$ $(i = 1, 2, 3, 4)$, $w_{12} = w_{34} = 1-s$, $w_{13} = w_{24} = 1-t$ 及 $w_{14} = 1$ (也即两个位点上同时存在超显性选择)时,可求得有三种平衡

$$\bar{x}_1 = \bar{x}_4 = \frac{1}{4} \pm \frac{1}{4}\sqrt{1 - \frac{4r}{st}} \text{ 及 } \bar{x}_1 = \bar{x}_4 = 1/4$$

其中 $\bar{x}_2 = \bar{x}_3 = 1/2 - \bar{x}_1$. 而且前两种平衡仅当 $r < st/4$ 时才是稳定的,否则将会转变到第三种平衡[47].

(二) 竞争选择

1. 单倍体情形

现考察一个位点具有两种基因型 A 与 a 的单倍体 (haploid) 群体. 记 p_n 与 $q_n = 1 - p_n$ 分别为基因型 A 与 a 第 n 世代成年个体的频率. 设两种基因型的生殖率分别为 r 与 s, 则第 $n+1$ 代两种基因型的初始频率分别为 $x_n \triangleq rp_n/(rp_n + sq_n)$ 与 $y_n \triangleq 1 - x_n$. 又设每个个体在达到成年前要发生种内(相同基因型的个体间)或种间 (不同基因型的个体

间)竞争,而且这些竞争的发生是完全随机的，种间 (A 对 a) 竞争时 A 与 a 得胜的频率分别为

$P(A|A\text{ 对 }a)=(1+p)/2$ 与 $P(a|A\text{ 对 }a)=(1-p)/2$.

因为“A 对 A”，“A 对 a” 与“a 对 a” 这三种竞争的频率依次为

$P_n(A\text{ 对 }A)=x_n^2$，$P_n(A\text{ 对 }a)=2x_ny_n$ 与 $P_n(a\text{ 对 }a)=y_n^2$，

所以第 $n+1$ 世代成年个体中 A(得胜)的频率为

$$\begin{aligned}p_{n+1}&=P_n(A)=P_n(A\text{ 对 }A)P(A|A\text{ 对 }A)\\&\quad+P_n(A\text{ 对 }a)P(A|A\text{ 对 }a)\\&=x_n^2+x_ny_n(1+p)\\&=rp_n[rp_n+s(1+p)q_n]/(rp_n+sq_n)^2\end{aligned}$$

这方面还有不少类似的讨论[35,43]。

2. 二倍体情形

记 x_n，y_n 与 $z_n=1-x_n-y_n$ 分别为基因型 AA，Aa 与 aa 第 n 世代成年个体的频率。设这三种基因型的生殖力相同。则第 $n+1$ 代这三种基因型的初始频率依次为 $X_n=p_n^2$，$Y_n=2p_nq_n$ 与 $Z_n=q_n^2$，其中 $p_n\triangleq x_n+y_n/2$ 与 $q_n\triangleq 1-p_n$。又设每个个体在达到成年前要发生种内或种间竞争，而且这些竞争的发生是完全随机的，所以其频率分别为

$$P_n(AA\text{ 对 }AA)=X_n^2,\ P_n(AA\text{ 对 }Aa)=2X_nY_n,$$
$$P_n(AA\text{ 对 }aa)=2X_nZ_n,\ P_n(Aa\text{ 对 }Aa)=Y_n^2,$$
$$P_n(Aa\text{ 对 }aa)=2Y_nZ_n\text{ 及 }P_n(aa\text{ 对 }aa)=Z_n^2.$$

再设种间竞争中各基因型得胜的频率分别为

$$P(AA|AA\text{ 对 }Aa)=\frac{1+r}{2},$$

$$P(AA|AA\text{ 对 }aa)=\frac{1+s}{2}$$

及 $$P(Aa|Aa\text{ 对 }aa)=\frac{1+t}{2}.$$

于是第 $n+1$ 世代成年个体中 AA 的频率为

$$\begin{aligned}x_{n+1}&=P_n(AA\text{ 对 }AA)+P_n(AA\text{ 对 }Aa)P(AA|\\&\quad AA\text{ 对 }Aa)+P_n(AA\text{ 对 }aa)P(AA|AA\text{ 对 }aa)\\&=X_n^2+X_nY_n(1+r)+X_nZ_n(1+s)\\&=X_n(1+rY_n+sZ_n)\end{aligned}$$

类似地可求得 y_{n+1} 与 z_{n+1}。

（三） 突　　变

在一个随机交配的大群体中，$A\to a$ 与 $a\to A$ 的每代突变率分别记为 u 与 v，基因 a 在第 n 代的频率记为 q_n. 则有 $q_{n+1}=u(1-q_n)+(1-v)q_n=u+(1-u-v)q_n$. 由此可得(不少文献采用了近似式)

$$q_n=q_\infty+(1-u-v)^n(q_0-q_\infty)\quad(n=0,1,\cdots)$$

及 $$n=\ln[(q_n-q_\infty)/(q_0-q_\infty)]/\ln(1-u-v)$$

其中记 $q_\infty\triangleq\lim q_n=u/(u+v)$.

（四）突变与选择的联合效应

设基因型 AA，Aa 与 aa 的适合度比例如(9-10)式，而 $A\to a$ 的每代突变率为 u（当 $s\gg$突变率时，n 充分大后 $q_n\ll 1$，此时可忽略 $a\to A$ 的突变率 v). 则由(9.13) 式得 $\Delta q_n=sp_nq_n(k+q_n-2kq_n)/(1-2ksp_nq_n-sq_n^2)-up_n$. 由此可知：当 $q_0=1$ 或 q_∞ 时 $\Delta q_n=0$，当 $q_0<q_\infty$ 时 $\Delta q_n>0$，当 $q_\infty<q_0<1$ 时 $\Delta q_n<0$，其中记

$$q_\infty\triangleq\lim_{n\to+\infty}q_n$$

$$=\frac{k}{2}\frac{1+2u}{1+u}\frac{\sqrt{1+4(u+1)(1-2k)u/k^2s(1+2u)^2}-1}{1-2k}$$

也即

$$u = sq_\infty(k + q_\infty - 2kq_\infty)/[1 - 2ksq_\infty - s(1 - 2k)q_\infty^2] \tag{9-24}$$

通常 $u \ll 1$. 又当 $(1 - 2k)u \ll k^2 s$ 时 $q_\infty \doteq u/ks$.

[例 2] 人类的全色盲是属常染色体隐性遗传. 据调查,全色盲 (其基因型记为 aa)率约为 $q_\infty^2 = 1/80000$. 全色盲的平均子女数(也即生育率)约为正常人的一半(也即 aa 的生育率约为 AA 与 Aa 的一半),从而有 $k = 0$ 及 $s = 1/2$. 将这些数据代入(9-24)式,即可估算得每代向全色盲基因 $(A \to a)$ 的突变率为 $u = sq_\infty^2/(1 - sq_\infty^2) \doteq 6 \cdot 10^{-6}$.

(五) 随机漂移

在第一节的讨论中,实际上是假设了群体 (中的个体数目) 为无限大. 但是实际上的群体都是有限的. 现讨论有限群体的基因频率随机漂移的情况. 为简单计,设有一个雌雄同体的二倍体生物的随机交配群体,其每一世代都只有 N 个个体,考察其中的一对等位基因 A 与 a. 该群体第 n 世代中,基因 a 的频率记为 $q_n \triangleq i/2N$. 若随机交配后产生大量子体,则 $n + 1$ 代初的遗传组成是

$$p_n^2 AA + 2p_n q_n Aa + q_n^2 aa \quad (p_n \triangleq 1 - q_n) \tag{9-25}$$

又设基因型 AA, Aa 与 aa 的适合度比例如(9-10)式.则选择后基因 a 的频率 q_{n+1} 如 (9-12) 式. 因为现在只随机地取其中 N 个个体,所以在这 N 个个体中,基因 a 的频率取 $j/2N$ 的概率为

$$p_{ij} \triangleq \binom{2N}{j} q_{n+1}^j (1 - q_{n+1})^{2N-i} \quad (i, j = 0, 1, \cdots, 2N) \tag{9-26}$$

这就是从状态 $i/2N$ 转为状态 $j/2N$ 的一步转移概率.如果

第 n 世代的基因 a 频率取 $i/2N$ 的概率为 $f_n(i)$ $(i=0,1,\cdots,2N)$，那末第 $n+1$ 世代的基因 a 频率取 $j/2N$ 的概率为

$$f_{n+1}(j)=\sum_{i=0}^{2N}p_{ij}f_n(i)\quad(j=0,1,\cdots,2N)\qquad(9\text{-}27)$$

这是一个最简单的 Markov 过程——有限 Markov 链. 已有这方面的计算机模拟例子[34]，也已发现不少实际的遗传漂移例子[45]. 还有不少作者进一步考虑了选择强度也有随机波动的情形[57].

无选择 $(s=0)$ 时，(9-26) 式简化为

$$p_{ij}=\binom{2N}{j}\left(\frac{i}{2N}\right)^j\left(1-\frac{i}{2N}\right)^{2N-j}$$
$$(i,j=0,1,\cdots,2N)\qquad(9\text{-}28)$$

记 q_n 为该群体第 n 世代基因 a 的频率. 则由上两式可得数学期望与方差分别为

$$E_{n+1}\triangleq Eq_{n+1}=Eq_n=\cdots=E_0\triangleq Eq_0$$
$$(n=0,1,\cdots)\qquad(9\text{-}29)$$

与

$$V_{n+1}\triangleq \operatorname{var}q_{n+1}=\left(1-\frac{1}{2N}\right)V_n+\frac{1}{2N}E_0(1-E_0)$$
$$(n=0,1,\cdots)$$

从而有

$$V_n=\left(1-\frac{1}{2N}\right)^nV_0$$
$$+\left[1-\left(1-\frac{1}{2N}\right)^n\right]E_0(1-E_0)$$
$$(n=0,1,\cdots)\qquad(9\text{-}30)$$

及 $V_{+\infty}=E_0(1-E_0)$. 由此可得

$$f_{+\infty}(2N) = E_0 \text{ 及 } f_{+\infty}(0) = 1 - E_0$$

(平均为 E_0 的分布中唯有此分布的方差最大). 由 (9-25) 式可知,第 n 世代杂合基因频率 $2q_n(1-q_n)$ 的期望为

$$E[2q_n(1-q_n)] = 2\left(1-\frac{1}{2N}\right)^n [E_0(1-E_0) - V_0]$$

$$(n = 0, 1, \cdots)$$

以上是假设雌雄同体的理想情形. 一般情形的数学处理要复杂得多. 为此, Wright (1931) 首先提出了有效群体大小 (该群体基因频率分布变化的情形与这样大小的理想群体相当)的方法,使问题得以简化[42,46].

(六) 扩 散 近 似

1. Колмогоров 前进方程与后退方程

上述 Markov 链方法可给出各世代基因频率的确切分布. 但是当 N 很大时矩阵计算量太大,一般的计算机也难以胜任. 另一方面, N 越大,基因频率的概率分布越接近于连续分布. 因此这时可采用扩散近似法. 设初始 ($t = 0$) 时基因 a 的频率为 q, 在 t (世代) 时基因 a 频率 x 的概率分布函数为 $F(q, x, t)$, 分布密度为 $f(q, x, t) \triangleq \frac{\partial F}{\partial x}$. 那末在一些通常的假设下,其 Колмогоров 前进方程与后退方程分别为[27,56]

$$\frac{\partial f}{\partial t} = \frac{1}{2}\frac{\partial^2}{\partial x^2} V_x f - \frac{\partial}{\partial x} E_x f \tag{9-31}$$

与

$$\frac{\partial F}{\partial t} = \frac{1}{2} V_q \frac{\partial^2 F}{\partial q^2} + E_q \frac{\partial F}{\partial q} \tag{9-32}$$

其中 E_x 与 V_x 可分别理解为基因频率为 x 时一代后基因频

率变化的期望与方差.

2. 基因频率的瞬时分布

当没有选择与突变时,由 (9-29) 与 (9-30) 式,有

$$E_x = 0 \quad 与 \quad V_x = x(1-x)/2N \tag{9-33}$$

这时前进方程 (9-31) 简化为

$$\frac{\partial f}{\partial t} = \frac{1}{4N}\frac{\partial^2}{\partial x^2}[x(1-x)f]$$

在适当的初始条件下,可得该方程的解为[60]

$$f(q,x,t) = q(1-q)\sum_{i=1}^{\infty} i(i+1)(2i+1)F_i(q)F_i(x) \cdot \exp[-i(i+1)t/4N]$$

其中

$$F_i(x) \triangleq 1 + \sum_{k=1}^{i-1}(-1)^k \cdot \frac{(k+i+1)!(i-k)!}{k!(k+1)!(i+1)!(i-2)!}x^k$$

为超几何函数. 已有实验数据与此解颇为接近[38]. 一般情况下瞬时分布的解尚有待于进一步研究.

3. 基因的固定概率

在 t 时基因 a 已固定下来的概率为

$$u(q,t) \triangleq 1 - F(q,1,t)$$

将此代入后退方程 (9-32),即得

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \frac{1}{2}V_q\frac{\partial^2 u}{\partial q^2} + E_q\frac{\partial u}{\partial q} \tag{9-34}$$

对于确定的 q 来说,$u(q,t)$ 单调有界,因而有 $\lim\limits_{t\to+\infty}\dfrac{\partial u}{\partial t} = 0$.

记着 $u(q) \triangleq u(q,+\infty)$,则由上两式可得

$$\frac{1}{2}V_q u''(q) + E_q u'(q) = 0$$

此方程在初始条件 $u(i)=i(i=0,1)$ 下的解显然为[61]

$$u(q)=\int_0^q G(x)dx \Big/ \int_0^1 G(x)dx \tag{9-35}$$

其中记

$$G(x) \triangleq \exp\left[-2\int (E_x/V_x)dx\right]$$

当基因型 AA, Aa 与 aa 的适合度比例为 $1:(1+h):(1+s)$ 时，类似于(9-13)式，可得基因频率的每代平均改变量为

$$E_q=q(1-q)(h+sq-2hq)/[1+2hq(1-q)+sq^2] \tag{9-36}$$

而方差近似地可沿用(9-33)式. 特别当 $h=s=0$ 时，可得 $u(q)=q$ $(0\leqslant q\leqslant 1)$.

4. 基因固定的平均时间

基因 a 在 t 时固定下来的概率密度为 $\dfrac{\partial u(q,t)}{\partial t}$，因而基因 a 固定下来所需的平均世代数为

$$\bar{t}_1(q)=T_1(q)/u(q)$$

其中记

$$T_1(q) \triangleq \int_0^{+\infty} t\,\frac{\partial}{\partial t}u(q,t)dt \tag{9-37}$$

由(9-34)式可得

$$\begin{aligned}&\frac{1}{2}V_qT_1''(q)+E_qT_1'(q)\\&-\int_0^{+\infty} t\,\frac{\partial^2}{\partial t^2}u(q,t)dt\\&-t\,\frac{\partial}{\partial t}u(q,t)\Big|_{t=0}^{+\infty}\\&-\int_0^{+\infty}\frac{\partial}{\partial t}u(q,t)dt=-u(q)\end{aligned} \tag{9-38}$$

其中设 $\lim_{t\to+0} t\frac{\partial}{\partial t}u(q,t)=0$. 上式在初始条件 $T_1(0)=T_1(1)=0$ 下的解为

$$T_1(q)=u(q)\int_q^1\phi(x)u(x)[1-u(x)]dx+[1-u(q)]\int_0^q\phi(x)u^2(x)dx \qquad (9\text{-}39)$$

其中 $\phi(x)\triangleq 2\int_0^1 G(x)dx/V_xG(x)$. 于是有

$$\bar{t}_1(q)=\int_q^1\phi(x)u(x)[1-u(x)]dx+[1/u(q)-1]\int_0^q\phi(x)u^2(x)dx$$

类似地可求得基因 a 从群体中消失的平均世代数

$$\bar{t}_0(q)=\frac{u(q)}{1-u(q)}\int_q^1\phi(x)[1-u(x)]^2dx+\int_0^q\phi(x)u(x)[1-u(x)]dx \qquad (9\text{-}40)$$

特别地在 (9-33) 条件下有

$$\bar{t}_1(q)=-4N(1/q-1)\ln(1-q)$$

及

$$\bar{t}_0(q)=-(4Nq\ln q)/(1-q).$$

5. 基因频率的平均首次到达时间

现设基因 a 频率一旦达到 x 后就不再变化. 仍用 $F(q,y,t)$ 表示在 t 时基因 a 频率 y 的概率分布. 则在 t 时基因 a 已固定下来的概率为

$$u_x(q,t)\triangleq 1-F(q,x,t)$$

于是类似于上二小节的推导,可得基因频率从 $q(0<q<x)$ 首次达到 x 的平均世代数为[48]

$$\bar{t}_x(q)=\int_q^x\phi_x(x)u_x(x)[1-u_x(x)]dx$$

$$+[1/u_x(q)-1]\int_0^q \phi_x(z)u_x^2(z)dz$$

其中记

$$\phi_x(z) \triangleq 2\int_0^x G(y)dy/V_xG(z)$$

及

$$u_x(q) \triangleq \int_0^q G(y)dy \Big/ \int_0^x G(y)dy.$$

6. 基因频率的稳定分布

在突变与选择等几种因素联合作用下最终会达到平衡，此时基因频率的分布不再随时间而变化，也即 $\frac{\partial f}{\partial t}=0$. 将此代入前进方程 (9-31)，得

$$\frac{1}{2}\frac{\partial^2}{\partial x^2}(V_xf)-\frac{\partial}{\partial x}(E_xf)=0$$

在适当的初始条件下，此方程的解为

$$f=c\exp\left[2\int(E_x/V_x)dx\right]\Big/V_x$$

其中 c 使 $\int_0^1 fdx=1$.

三、自交后代的遗传组成

我们考察一个群体的 l 个位点，并设该群体 F_1 代在这 l 个位点上有不同的等位基因 [这种二倍体通常称为杂合体 (heterozygote)]，依次记为 A_i 与 $a_i(i=1,2,\cdots,l)$，于是该群体的遗传组成可写为 $\prod_{i=1}^{l} A_ia_i$.

(一) 无连锁的情形

该群体在连续自交，且没有连锁的情况下，第 n 子代 (记

为 F_{n+1})的遗传组成是

$$\prod_{i=1}^{l}\left[2^{-n}A_ia_i+\left(\frac{1}{2}-2^{-n-1}\right)(A_iA_i+a_ia_i)\right]$$

$$(n=0,\ 1,\cdots) \qquad (9\text{-}41)$$

因此，其中完全纯合的纯合体（homozygote）频率是 $(1-2^{-n})^l$. 这个二元函数的部分数值如下：

$(1-2^{-n})^l$	$n=1$	2	4	5	6	7
$l=6$	.0156	.178	.679	.827	.91	.954
7	.0078	.133	.639	.801	.896	.947
10	.002	.056	.524	.728	.854	.925
15		.013	.38	.621	.79	.889
20		.003	.275	.53	.73	.855

由此可见，当杂合基因的对数为 $l=6$—20 对时，为了使纯合体占 70—80%，必须且只需连续自交 $n=5$—6 代[7]。

（二）有连锁的情形

这里考察群体的两个位点. 记这两个位点上的等位基因分别为 A 与 a，B 与 b. 设该群体 F_1 代全是配子 Ab 与 aB 的结合，这两个位点的重组频率为 r. 则该群体自交后，子一代（记为 F_2）的遗传组成是

$$\left[\frac{r}{2}(AB+ab)+\frac{1-r}{2}(Ab+aB)\right]^2$$

$$=\frac{r^2}{4}(AABB+2AaBb+aabb)$$

$$+\left(\frac{1-r}{2}\right)^2(AAbb+2AaBb+aaBB)$$

$$+ r\frac{1-r}{2}(AABb + aaBb + AaBB + Aabb)$$

(9-42)

因而其中完全纯合的纯合体频率是

$$r^2/2 + (1-r)^2/2 = 1/2 - r(1-r)$$

显然这是 $r \in [0, 1/2]$ 的严格减小函数. 由此可见，基因的连锁 ($r < 1/2$) 将加快纯合的速度. 有不少文献提出了相反的观点，这是值得商榷的. 实际上，在连锁 ($r < 1/2$) 的情况下，要选育出与亲本 ($AAbb$ 与 $aaBB$) 不同的纯合体基因型 ($AABB$ 与 $aabb$，这些基因型的频率为 $r^2/2$)，是要比无连锁 ($r = 1/2$) 时困难些的. 此外，遗传组成 (9-42) 的平均纯合度

$$r^2/2 + (1-r)^2/2 + r(1-r) = 1/2$$

与 r 无关. 因而从平均的角度来说，平均纯合度与基因的连锁强弱无关.

四、数量性状的遗传模型

(一) 表型值与基因型值

一个生物个体在一种数量性状上的表现值(测定值)称为该个体关于该数量性状的表型 (phenotype, 或表现型)值，记为 P. 表型值 P 由基因型 z 与环境 e 两个因素确定，也即 $P = P(z, e)$. 当基因型 z 确定时，表型值 $P(z, e)$ 的数学期望

$$G_z \triangleq E[P(z, e)|z] \qquad (9\text{-}43)$$

称为基因型 z 的值. 这里应注意，这个期望值依赖于总体(各种环境及其组成比例)的确定. 关心的一些环境(及其比例)不同，那末这个基因型值就可能不同. 我们又称

$$e_z \triangleq P(z, e) - G_z \qquad (9\text{-}44)$$

为环境（e 在基因型 z 上引起的）差值。

（二）杂交的加性-显性遗传模型

设有两个纯系 P_1 与 P_2，它们(在制约某一性状的基因对中)共有 l 对基因不相同．不妨记它们分布于前 l 个位点上．又设非等位基因间呈加性效应，不存在非等位基因间的互作与连锁，在第 j 个位点上，有 3 种基因对 A_jA_j，A_ja_j 与 a_ja_j，它们对基因型值的贡献依次为 m_j+d_j，m_j+h_j 与 m_j-d_j，并且 $P_i(i=1,\ 2)$ 在第 j $(j=1,\ 2,\cdots,\ l)$ 个位点上的基因记为 E_{ij}．又记

$$e_{ij}=\begin{cases}1 & (E_{ij}=A_j)\\ -1 & (E_{ij}=a_j)\end{cases}\quad(i=1,\ 2;\ j=1,\cdots,\ l)\qquad(9\text{-}45)$$

那末 P_i 的基因型值(表型值的总体平均)为

$$EP_i=m-(-1)^id\quad(i=1,\ 2)\qquad(9\text{-}46)$$

其中记

$$m\triangleq\sum_{j=1}^{l}m_j\ \text{与}\ d\triangleq\sum_{j=1}^{l}e_{1j}d_j$$

P_1 与 P_2 杂交后的 F_1 代及其连续自交下的 F_n 代，由 (9-41) 式，其基因型值平均(也是表型值的总体平均)为

$$EF_n=m+2^{1-n}h\quad(n=1,\ 2,\cdots)\qquad(9\text{-}47)$$

其中记

$$h\triangleq\sum_{j=1}^{l}h_j$$

F_1 代与亲本 P_i 回交后的 B_i 代遗传组成是

$$\prod_{j=1}^{l}\left(\frac{1}{2}E_{ij}E_{ij}+\frac{1}{2}A_ja_j\right)\quad(i=1,\ 2)$$

因而其基因型值平均为

$$EB_i=m-\frac{1}{2}(-1)^id+\frac{1}{2}h\quad(i=1,\ 2)\qquad(9\text{-}48)$$

由 (9-46)—(9-48) 式可得

$$2EB_i - EF_1 - EP_i = 0 \quad (i = 1, 2)$$

与

$$4EF_2 - 2EF_1 - EP_1 - EP_2 = 0. \tag{9-49}$$

因此,在一些附加的(独立性与正态性)假设下,可由检验上两式左端的参数是否显著地异于零,来考察该模型与实际的显著差异性.

上述数学模型中,参数 m, d 与 h 的估计及其显著性检验通常采用线性回归的方法[17]. 上述 6 个世代(总体) P_i, F_i 与 $B_i(i = 1, 2)$ 表型值的标准差依次记为 σ_{P_i}, σ_{F_i} 与 σ_{B_i}. 从这六个总体中分别独立随机地取得样本,其样本平均依次记为 $\bar{P}_i$, $\bar{F}_i$ 与 $\bar{B}_i$,样本容量依次记为 n_{P_i}, n_{F_i} 与 $n_{B_i}(i = 1, 2)$. 则由 (9-46)—(9-48) 式,可得数学模型

$$\bar{P}_i = m - (-1)^i d + e_i\sigma_{P_i}/\sqrt{n_{P_i}},$$

$$\bar{F}_i = m + 2^{1-i}h + e_{i+2}\sigma_{F_i}/\sqrt{n_{F_i}}$$

与

$$\bar{B}_i = m - \frac{1}{2}(-1)^i d + \frac{1}{2}h + e_{i+4}\sigma_{B_i}/\sqrt{n_{B_i}} \tag{9-50}$$

$$(i = 1, 2),$$

其中 e_i 互相独立,且有 $Ee_i = 0$ 及

$$\mathrm{Var}\, e_i = 1 \quad (i = 1, \cdots, 6)$$

若用样本标准差 s 估计总体标准差 σ,则可求得参数 m, d 与 h 在某些意义下的最佳估计,并在进一步的正态假设下可进行显著性检验.

(三) 基因的互作

显性是等位基因间的互作效应,而非等位基因间也常存在互作[也称为上位效应 (epistasis)],这些统称为基因的互作 (gene interaction). 当非等位基因间的互作显著时,就要定义新的互作参数. 例如当两对等位基因(记作 A_1 与 a_1, A_2

与 a_2) 间的互作显著时，除了已有的加性效应值 d_1 与 d_2，以及显性效应值 h_1 与 h_2 外，还要定义 4 个互作参数：i_{12} 为 d_1 与 d_2 间的互作；j_{12} 为 d_1 与 h_2 间的；j_{21} 为 d_2 与 h_1 间的；l 为 h_1 与 h_2 间的。它们的具体定义等价于下述 9 种基因型的取值。

基因型值	A_1A_1	A_1a_1	a_1a_1
A_2A_2	$m+d_1+d_2+i_{12}$	$m+h_1+d_2+j_{21}$	$m-d_1+d_2-i_{12}$
A_2a_2	$m+d_1+h_2+j_{12}$	$m+h_1+h_2+l$	$m-d+h_2-j_{12}$
a_1a_2	$m+d_1-d_2-i_{12}$	$m+h_1-d_2-j_{21}$	$m-d_1-d_2+i_{12}$

由此即可算得 m, d_1, d_2, h_1, h_2, i_{12}, j_{12}, j_{21} 与 l 这 9 个效应值的定义。也可求得上述 6 个世代的表型平均如下。

	m	d	h	i	j	l
EP_1	1	1		1		
EP_2	1	−1		1		
EF_1	1		1			1
EF_2	1		1/2			1/4
EB_1	1	1/2	1/2	1/4	1/4	1/4
EB_2	1	−1/2	1/2	1/4	−1/4	1/4

于是其中 m, d, h, l, $i \triangleq e_{11}e_{12}\ i_{12}$ 与 $j \triangleq e_{11}j_{12}+e_{12}j_{21}$ [见 (9-45—9-47) 式] 这 6 个参数可利用这 6 个世代的样本平均估算，并在一些假设(独立与正态)下可进行显著性检验。

(四) 尺 度 转 换

有些数量性状的遗传，表面上似乎基因间互作很显著，但是在经过适当的尺度转换后，等位基因间的互作会“消失”，遗传规律变得清晰起来。因此尺度转换的方法相当重要，其中如对数转换 ($y=\ln x$，倍性遗传时采用) 与幂次转换 [$y=x^r(r\neq 0)$] 等较为直观[26]与重要，而且在采用幂次转换时，如

何寻求适当的幂次 r，也可有一些方法[26]。

五、遗 传 力

（一）广义遗传力与狭义遗传力的定义

由 (9-44) 式可知，一个生物个体在一种数量性状上的表型值 P 可分解为

$$P = g + e \tag{9-51}$$

其中 g 是该个体的基因型值，e 是环境差值。

设一个群体中的每个基因型值都是把该群体作为总体后所取的具有该种基因型的表型值期望，也即

$$E(P|g) = g \quad \forall g \in G \tag{9-52}$$

其中 G 是该群体中基因型的全体，而上式的三个 g 中，旁边两个 g 表示同一种基因型，中间一个 g 表示该种基因型的值。那末不难证明，该群体作为一个总体时，(9-51) 式中的 g 与 e 就不相关(但未必互相独立)，也即协方差

$$\mathrm{Cov}(g, e) = 0 \tag{9-53}$$

通常称

$$h_B^2 \triangleq \mathrm{Var}\ g/\mathrm{Var}\ P \tag{9-54}$$

为该群体的广义遗传力 (heretability，也称为遗传率)。当一个群体满足 (9-52) 或 (9-53) 式时，由 (9-51) 式得

$$\mathrm{Var}\ P = \mathrm{Var}\ g + \mathrm{Var}\ e \quad 及 \quad 0 \leqslant h_B^2 \leqslant 1 \tag{9-55}$$

由上述第三节，一个表型值可分解为

$$P = g + e = d + h + i + e \tag{9-56}$$

其中 d 为加性部分 (第三节中的 $m + d$)，h 为显性部分，i 为非等位基因间的互作部分 (第三节中的 $i + j + l$)。通常称

$$h_N^2 \triangleq \mathrm{Var}\ d/\mathrm{Var}\ P \tag{9-57}$$

为该群体的狭义遗传力. 当 $\mathrm{Cov}(d, h+i)=0$ 时有

$$h_N^2 \leqslant h_B^2 \tag{9-58}$$

而当 $\mathrm{Cov}(d, h+i+e)=0$ 时有

$$\mathrm{Cov}(d, P)=\mathrm{Var}\, d \tag{9-59}$$

及

$$\begin{aligned} h_N^2 &= \mathrm{Cov}(d, P)/\mathrm{Var}P = b(d, P) \\ &= \mathrm{Cov}^2(d, P)/(\mathrm{Var}\, P \cdot \mathrm{Var}\, d) \\ &= r^2(d, P) \end{aligned} \tag{9-60}$$

其中 $b(d, P)$ 为 d 依 P 的回归系数,而 r 为相关系数.

广义遗传力 h_B^2 越高,说明通过对个体表型的选择,越能正确地判断其基因型,而狭义遗传力 h_N^2 的大小在一定程度上反映了该性状传递给后代的能力.

(二) 广义遗传力的估算

1. 直接估算

有些群体中的各种遗传型较清晰[19],每一遗传型值都可估算出来,于是 $\mathrm{Var}\, g$ 及 h_B^2 都可估算得到.

2. 利用基因型一致的群体

由 (9-54) 与 (9-55) 式得

$$h_B^2 = 1 - \mathrm{Var}\, e/\mathrm{Var}P$$

当考察的数量性状主要由一对等位基因作用时,F_2 代的遗传组成是 $\frac{1}{4}AA + \frac{1}{2}Aa + \frac{1}{4}aa$,因而 F_2 代的环境方差可估计为

$$\mathrm{Var}\, e = \frac{1}{4}\mathrm{Var}\, P_1 + \frac{1}{2}\mathrm{Var}\, F_1 + \frac{1}{4}\mathrm{Var}\, P_2$$

其中 $\mathrm{Var}\, P_1$, $\mathrm{Var}\, P_2$ 与 $\mathrm{Var}\, F_1$ 分别为亲本 P_1, P_2 及其杂交一代 F_1 (在与 F_2 代尽可能相同的环境下)的表型值方差.

在其他情形，有着许多不同的估算方法．此外，在用样本方差估算总体方差时，还可估算样本统计数的方差．

3. 利用方差分析法

这里是要估算一个群体关于某一数量性状的广义遗传力．

(1) 固定模型　设该群体共有 a 个品种（每个品种内的个体基因型相同），从第 i 个品种中独立随机地试验取得 n_i 个表型值，全试验共有 $n \triangleq n_1 + n_2 + \cdots + n_a$ 个表型观察值，第 i 个品种个体数在该群体中所占的比例为 n_i/n．这里的数学模型是设第 i 个品种的第 j 个观察值 P_{ij} 可分解为

$$P_{ij} = g_i + e_{ij}(i = 1, \cdots, a;\ j = 1, \cdots, n_i) \quad (9\text{-}61)$$

其中 g_i 为第 i 个品种的基因型值，而各品种有相同的环境方差，也即有

$$Ee_{ij} = 0 \text{ 及 } \operatorname{Var} e_{ij} = \sigma^2(i = 1, \cdots, a;\ j = 1, \cdots, n_i)$$

记着

$$\bar{x}_i \triangleq \frac{1}{n_i}\sum_{j=1}^{n_i} x_{ij}(i = 1, \cdots, a),$$

$$\bar{x} \triangleq \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{a} n_i\bar{x}_i,$$

$$s_e^2 \triangleq \frac{1}{n-a}\sum_{i=1}^{a}\sum_{j=1}^{n_i}(x_{ij} - \bar{x}_i)^2$$

及

$$s_A^2 \triangleq \frac{1}{a-1}\sum_{i=1}^{a} n_i(\bar{x}_i - \bar{x})^2$$

则有期望

$$Es_e^2 = \sigma^2 \text{ 及 } Es_A^2 = \sigma^2 + \frac{n}{a-1}\operatorname{Var} g$$

其中该群体的基因型方差为

$$\text{Var } g = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{a} n_i(g_i - \bar{g})^2 \quad \left(\bar{g} \triangleq \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{a} n_i g_i\right)$$

于是

$$\hat{\sigma}^2 \triangleq s_e^2 \text{ 与 } \hat{\sigma}_g^2 \triangleq \frac{a-1}{n}(s_A^2 - s_e^2)$$

分别为该群体环境方差 σ^2 与基因型方差 Var g 的无偏估计.

(2) 随机模型　当一种数量性状由许多对等位基因控制时，基因型的种数就会相当大. 为此，常采用如下的随机模型. 设从该群体中独立随机地取出 a 个品种，从其中第 i 个品种中又独立随机地取得 n_i 个表型值. 其他记号与假设同上一小节，只是其中设

$$\text{Var } g_i = \text{Var } g \quad (i = 1, \cdots, a)$$

而且随机变量 g_i 与 e_{ij} 都互相独立. 这时有期望

$$Es_e^2 = \sigma^2 \text{ 与 } Es_A^2 = \sigma^2 + \frac{1}{a-1}\left(n - \sum_{i=1}^{a} n_i^2/n\right)\text{Var } g \tag{9-62}$$

于是

$$\widehat{\sigma^2} \triangleq s_e^2 \quad \text{与} \quad \widehat{\sigma_g^2} \triangleq (a-1)(s_A^2 - s_e^2)\Big/\left(n - \sum_{i=1}^{a} n_i^2/n\right)$$

分别为该群体环境方差 σ^2 与基因型方差 Var g 的无偏估计.

(3) 设置随机区组的情形　这时模型中的(9-61)式变为

$$P_{ij} = g_i + b_j + e_{ij} \quad 、$$
$$(i = 1, \cdots, a;\ j = 1, \cdots, n_i)$$

其中 b_j 为区组 j 的效应值. 由于采用了环境(局部)控制，估算中从总的环境方差中除去了区组效应，所以遗传力就会大些.

（三）狭义遗传力的估算

本小节中总是假设控制所考察的数量性状的各基因之间没有连锁与上位性效应.

1. 利用回交后代与 F_2 代资料

在上述假设下，F_2，B_1 与 B_2 世代的基因型方差分别为

$$V_{gF_2}=\frac{D}{2}+\frac{H}{4},\quad V_{gB_1}=\frac{D}{4}+\frac{H}{4}-\frac{F}{2}$$

与

$$V_{gB_2}=\frac{D}{4}+\frac{H}{4}+\frac{F}{2} \tag{9-63}$$

其中(利用第四节的记号)记

$$D\triangleq\sum d_i^2,\ H\triangleq\sum h_i^2 \text{ 与 } F\triangleq\sum d_ih_i$$

从而 F_2 代群体的加性方差[此即 $h_i=0$ (从而 $H=0$)时的 V_{gF_2}] 为

$$V_{dF_2}\triangleq V_{gF_2(h_i\equiv 0)}=\frac{D}{2}=2V_{gF_2}-V_{gB_1}-V_{gB_2}$$

$$\doteq 2V_{F_2}-V_{B_1}-V_{B_2},$$

其中 V_{F_2}，V_{B_1} 与 V_{B_2} 分别为 F_2，B_1 与 B_2 世代的表型值方差，上述最末一个近似式成立的条件是环境方差的近似式

$$2Ve_{F_2}\doteq Ve_{B_1}+Ve_{B_2}.$$

2. 利用亲子回归系数

(1) F_2 代自交后的亲子回归系数　在上述假设下，F_2 代个体的基因型值 gF_2 与自交后相应 F_3 代家系平均基因型值 $g\bar{F}_3=P\bar{F}_3$ (表型值平均)之间的协方差为

$$\mathrm{Cov}(P_{F_2},P_{\bar{F}_3})\doteq\mathrm{Cov}(gF_2,P_{\bar{F}_3})=\frac{D}{2}+\frac{H}{8} \tag{9-64}$$

其前一近似式假设 F_2 代个体的环境差值 e_{F_2} 有

$$\mathrm{Cov}(e_{F_2}, P_{\bar{F}_3}) \doteq 0$$

结合 (9-63) 式可知，$P_{\bar{F}_3}$ 依 $P_{\bar{F}_2}$ 的回归系数为

$$b(P_{\bar{F}_3}, P_{\bar{F}_2}) = \mathrm{Cov}(P_{\bar{F}_3}, P_{\bar{F}_2})/\mathrm{Var}\, P_{\bar{F}_2} \doteq \frac{1}{2}(h_N^2 + h_B^2).$$

(2) F_2 代随机交配后的亲子回归系数　在上述假设下，F_2 代个体的基因型值 g_{F_2} 与在 F_2 代内随机交配后相应 F_3 代家系平均基因型值 $g_{\bar{F}_3} = P_{\bar{F}_3}$ (表型值平均)之间的协方差为

$$\mathrm{Cov}(g_{F_2}, P_{\bar{F}_3}) = \mathrm{Cov}(g_{\bar{F}_2}, P_{\bar{F}_3}) = D/4 \qquad (9\text{-}65)$$

其中 $g_{\bar{F}_2}$ 表示双亲的中值．于是这时在

$$\mathrm{Cov}(e_{F_2}, P_{\bar{F}_3}) \doteq 0 \quad 或 \quad \mathrm{Cov}(e_{\bar{F}_2}, P_{\bar{F}_3}) \doteq 0$$

的假设下分别有

$$b(P_{\bar{F}_3}, P_{\bar{F}_2}) \doteq \frac{1}{2}h_N^2 \quad 或 \quad b(P_{\bar{F}_3}, P_{\bar{F}_2}) \doteq \frac{1}{2}h_N^2.$$

3. 利用 F_2 与 F_3 代以及不分离世代

在上述假设下，连续自交后 F_3 与 F_4 代的表型值方差分别为

$$V_{F_3} = V_{gF_3} + V_{eF_3} = \frac{3}{4}D + \frac{3}{16}H + V_{eF_3}$$

与

$$V_{F_4} = \frac{7}{8}D + \frac{7}{64}H + Ve_{F_4}$$

由此可解得

$$D = \frac{8}{3}V_{F_3} - 2V_{F_2} - \frac{8}{3}V_{eF_3} + 2V_{eF_2}$$

$$= \frac{16}{7}V_{F_4} - \frac{4}{3}V_{F_3} - \frac{16}{7}V_{eF_4} + \frac{4}{3}V_{eF_3}$$

若用不分离世代 F_1，P_1 与 P_2 的表型值方差估算上式中的各种环境方差 V_e，则 F_n 代的狭义遗传力就可估算得

$$h_N^2(F_n) = (1 - 2^{1-n})D/V_{Pn} \quad (n = 2, 3, \cdots).$$

（四）现实遗传力

1. 选择响应、选择差与现实遗传力

选择响应或遗传进度是指

$$R \triangleq \bar{x}_c - \bar{P}$$

其中 $\bar{x}_c$ 为中选亲本所生子代的平均数，$\bar{P}$ 为选择前整个亲代的平均数．选择差是指

$$S \triangleq \bar{x}_p - \bar{P}$$

其中 $\bar{x}_p$ 为中选亲本的平均数．而现实遗传力是指

$$h_R^2 \triangleq R/S.$$

2. 入选率与选择强度

若在总体 $P \sim N(\mu, \sigma^2)$ 中，选取所有 $P > P_0$ 的个体作为中选亲本，那末入选率 p（中选亲本占整个亲本的比率）为

$$p = 1 - \Phi\left(\frac{P_0 - \mu}{\sigma}\right)$$

其中 Φ 为标准正态分布函数．上式等价于

$$P_0 = \mu + \Phi^{-1}(1 - p)\sigma$$

选择差 S 与选择前整个亲代的表型值标准差 σ_P 之比

$$i \triangleq S/\sigma_P$$

称为选择强度．当 P 服从正态分布时有

$$i = \varphi[\Phi^{-1}(1 - p)]/p$$

其中 φ 为标准正态分布密度．事实上

$$i = \frac{\bar{x}_p - \mu}{\sigma} = \frac{1}{\sigma}\left[\frac{1}{\sqrt{2\pi}\,p}\int_{P_0}^{\infty} x\right.$$

$$\cdot \exp\left[-\frac{1}{2}\left(\frac{x-\mu}{\sigma}\right)^2\right] dx - \mu\Big]$$

$$= \frac{1}{\sqrt{2\pi}\, p} \int_{(P_0-\mu)/\sigma}^{\infty} e^{-t^2/2}\, d\,\frac{t^2}{2} = \frac{1}{p}\varphi\left(\frac{P_0-\mu}{\sigma}\right)$$

$$= \frac{1}{p}\varphi\left[\Phi^{-1}(1-p)\right].$$

六、遗传相关与选择指数

（一）表型相关的剖分

记 P_k, g_k 与 $e_k \triangleq P_k - g_k$ 分别为一个生物体关于性状 k 的表型值，基因型值与环境差值.

对于某一群体的生物来说，分别称

$$r_p \triangleq r_p(i, j) \triangleq \mathrm{Cov}(P_i, P_j)/\sqrt{\mathrm{Var}\, P_i \cdot \mathrm{Var}\, P_j}$$

$$r_g \triangleq r_g(i, j) \triangleq \mathrm{Cov}(g_i, g_j)/\sqrt{\mathrm{Var}\, g_i \cdot \mathrm{Var}\, g_j}$$

与

$$r_e \triangleq r_e(i, j) \triangleq \mathrm{Cov}(e_i, e_j)/\sqrt{\mathrm{Var}\, e_i \cdot \mathrm{Var}\, e_j}$$

为该群体中性状 i 与 j 的表型相关系数，遗传相关系数与环境相关系数. 在

$$\mathrm{Cov}(g_i, e_j) + \mathrm{Cov}(e_i, g_j) = 0$$

与

$$\mathrm{Cov}(g_k, e_k) = 0 \ (k = i, j) \qquad (9\text{-}66)$$

的假设下，依次可有

$$\mathrm{Cov}(P_i, P_j) = \mathrm{Cov}(g_i, g_j) + \mathrm{Cov}(e_i, e_j)$$

与

$$\mathrm{Var}\, e_k = \mathrm{Var}\, P_k - \mathrm{Var}\, g_k = (1 - h_k^2)\mathrm{Var}\, P_k \ (k = i, j)$$

其中 $h_k^2 \triangleq \mathrm{Var}\, g_k/\mathrm{Var}\, P_k$ 为性状 k 的广义遗传力. 于是在 (9-66) 假设下有

$$r_p(i, j) = h_i h_j r_g + \sqrt{1 - h_i^2}\ \sqrt{1 - h_j^2}\, r_e$$

其中的第一项 $h_{ij} \triangleq h_i h_j r_g(i, j)$ 称为相关遗传力[24]。在 $h_k^2 \leqslant 1(k = i, j)$ 的情况下，由上式可得

$$|r_p| \leqslant |r_g| + |r_e|.$$

（二）遗传相关系数的估算

记 P_{ijk} 为性状 i 在第 j 个品种的第 k 个观察(表型)值。我们的数学模型是设

$$P_{ijk} = g_{ij} + e_{ijk}(i = 1, 2;\ j = 1, \cdots, a;\ k = 1, \cdots, b) \tag{9-67}$$

其中性状 i 的遗传方差与环境方差分别为

$$\operatorname{Var} g_{ij} = \operatorname{Var} g_i$$

与

$$\operatorname{Var} e_{ijk} = \operatorname{Var} e_i (i = 1, 2;\ j = 1, \cdots, a;\ k = 1, \cdots, b)$$

性状 1 与 2 的遗传与环境协方差分别为

$$\operatorname{Cov}(g_{1j}, g_{2j}) = \operatorname{Cov}(g_1, g_2)$$

与

$$\operatorname{Cov}(e_{1jk}, e_{2jk}) = \operatorname{Cov}(e_1, e_2)$$
$$(j = 1, \cdots, a;\ k = 1, \cdots, b)$$

并且 $\operatorname{Cov}(g_{ij}, e_{lmk}) = 0$，当 $j \neq l$ 时 $\operatorname{Cov}(g_{ij}, g_{kl}) = 0$，当 $(j, k) \neq (m, n)$ 时 $\operatorname{Cov}(e_{ijk}, e_{lmn}) = 0$

记着

$$\bar{P}_{ij} \triangleq \frac{1}{b} \sum_{k=1}^{b} P_{ijk},\quad \bar{P}_i \triangleq \frac{1}{a} \sum_{j=1}^{a} \bar{P}_{ij}$$

$$SS_{Ti} \triangleq \sum_{j=1}^{a} \sum_{k=1}^{b} (P_{ijk} - \bar{P}_i)^2 \quad (i = 1, 2)$$

$$SP_T \triangleq \sum_{j=1}^{a} \sum_{k=1}^{b} (P_{1jk} - \bar{P}_1)(P_{2jk} - \bar{P}_2)$$

$$SS_{Ai} \triangleq b \sum_{j=1}^{a} (\bar{P}_{ij} - \bar{P}_i)^2 \quad (i = 1, 2)$$

$$SP_A \triangleq b\sum_{i=1}^{a}(\bar{P}_{1i}-\bar{P}_1)(\bar{P}_{2i}-\bar{P}_2)$$

$SS_{ei} \triangleq SS_{Ti} - SS_{Ai}(i=1,2)$ 与 $SP_e \triangleq SP_T - SP_A$

则不难证明，有期望

$$ESS_{ei} = a(b-1)\mathrm{Var}\, e_i (i=1,2),$$

$$ESP_e = a(b-1)\mathrm{Cov}(e_1, e_2)$$

$$ESS_{Ai} = b(a-1)\mathrm{Var}\, g_i + (a-1)\mathrm{Var}\, e_i \quad (i=1,2)$$

与

$$ESP_A = b(a-1)\mathrm{Cov}(g_1, g_2) + (a-1)\mathrm{Cov}(e_1, e_2)$$

由此可求得 $\mathrm{Var}\, g_i$，$\mathrm{Var}\, e_i$，$\mathrm{Cov}(g_1, g_2)$，$\mathrm{Cov}(e_1, e_2)$，$\mathrm{Var}P_i = \mathrm{Var}\, g_i + \mathrm{Var}\, e_i$ 与 $\mathrm{Cov}(P_1, P_2) = \mathrm{Cov}(g_1, g_2) + \mathrm{Cov}(e_1, e_2)$ 的无偏估计．这与方差分析法基本类似．

当设置随机区组时，(9-67) 式的假设变为

$$P_{ijk} = g_{ij} + b_{ik} + e_{ijk} \quad (i=1,2;\ j=1,\cdots,a;\ k=1,\cdots,b)$$

由于采用了环境(局部)控制，从总的环境方差与协方差中除去了区组效应，所以这时的遗传力与相关系数一般会大些．

(三) 选 择 指 数

1. 选择指数的定义与计算

设有 m 种性状．在一个被选择的群体中，随机取一个个体．该个体这 m 种性状的表型值与遗传型值分别记为

$$P_1, P_2, \cdots, P_m \text{ 与 } g_1, g_2, \cdots, g_m$$

又设这 m 种性状对于我们目的的相对重要性比例（权）为 $a_1 : a_2 : \cdots : a_m$，也即我们要选（目标函数）$a'g$ 的值尽量高的个体，其中记

$$a \triangleq (a_1, \cdots, a_m)' \quad 与 \quad g \triangleq (g_1, \cdots, g_m)'$$

但是每个个体的 $a'g$ 值是未知的，我们只知每个个体的表型值 $P_1, P_2, \cdots, P_n (n \leqslant m)$. 于是我们可取其线性函数 $b'P$，使相关系数

$$r(a'g, b'P) = \max_{c} r(a'g, c'P) \tag{9-68}$$

其中记

$$b \triangleq (b_1, \cdots, b_n)' \text{ 与 } P \triangleq (P_1, \cdots, P_n)'$$

这样的线性函数 $b'P$ 就称为(线性)选择指数. 不难解得.

$$b = V_P^{-1} V_g a \tag{9-69}$$

其中记

$$V_P \triangleq \mathrm{Var}\, P \text{ 与 } V_g \triangleq \{\mathrm{Cov}(g_i, g_j)\}_{i=1}^{n}, \ {}_{i=1}^{m}.$$

2. 选择指数与典型相关分析

选择指数与典型相关分析有着密切的关系. 若 P 与 g 的第 i 对典型相关变量为 v_i 与 u_i，又记

$$g \triangleq A(u_1, \cdots, u_m)' \text{ 与 } BP \triangleq (v_1, \cdots, v_n)'$$

则相应于 (9-69) 式有

$$b = (a'A)_n B$$

其中 $(a'A)_n$ 为 $a'A$ 的前 n 个分量组成的向量. 这时 $a'g$ 与 P 的复(最大线性)相关系数[见 (9-68) 式]为

$$r(a'g, b'P) = \sum_{i=1}^{n} c_i^2 r_i \Big/ \sqrt{\sum_{i=1}^{n} c_i^2 \sum_{i=1}^{m} c_i^2}$$

其中 c_i 为 $a'A$ 的第 i 分量，而

$$r_i \triangleq r(u_i, v_i) \geqslant 0 \quad (i = 1, \cdots, n).$$

关于多元统计分析在遗传学上的应用，国内近几年来已做了不少工作[20-24].

七、双列杂交

(一) 完全双列杂交

设有 p 个品系. 品系 i (父本) × 品系 j (母本) 的杂交组

合简称为 (i, j) 杂交组合. 完全双列杂交的设计通常有四种: $\{(i, j): i, j = 1, \cdots, p\}$, $\{(i, j): 1 \leqslant i \leqslant j \leqslant p\}$, $\{(i, j): i \neq j\}$ 与 $\{(i, j): 1 \leqslant i < j \leqslant p\}$.

用 x_{ijkl} 表示 (i, j) 杂交组合所产生的 F_1 代在第 k 个区组中某确定数量性状的第 l 个表型观察值平均. 一般的统计模型是先设

$$x_{ijkl} = \mu + g_{ij} + b_k + (bg)_{ijk} + e_{ijkl}$$
$$(k = 1, \cdots, b;\ l = 1, \cdots, c)$$

其中的具体假设与通常的两因素、等重复、有交互作用的方差分析相同. 当然也有固定模型、随机模型与混合模型之分.

接着的进一步分析,是将其中的 g_{ij} 分解为

$$g_{ij} = g_i + g_j + s_{ij} + r_{ij}$$

其中 g_i 称为品系 i 的一般配合力 (genenal combining ability, 简记为 Gca), s_{ij} 与 r_{ij} 分别为组合 (i, j) 的特殊配合力 (specific combining ability, 简记为 Sca) 与反交效应,而且规定

$$s_{ij} = s_{ji} \quad 及 \quad r_{ij} = -r_{ji}$$

又当设计中没有杂交组合 (i, j) $(i > j)$ 时规定

$$g_{ij} = g_{ji} \ (\text{也即 } r_{ij} = 0)$$

那末由此可得

$$s_{ij} = \frac{1}{2}(g_{ij} + g_{ji}) - g_i - g_j$$

及

$$r_{ij} = \frac{1}{2}(g_{ij} - g_{ji}).$$

于是,在各种进一步的假设下,可以求得各参数的最小二乘估计, 以及给出相应的显著性检验. 目前这方面的模型与分析方法已很多[63].

（二）两组亲本的双列杂交

设有两组亲本．记 x_{ijk} 为第一组亲本中第 i 个与第二组亲本中第 j 个杂交后产生的 F_1 代在第 k 个区组中的表型值平均．这里的数学模型是设 x_{ijk} 可分解为

$$x_{ijk}=\mu+\alpha_i+\beta_j+(\alpha\beta)_{ij}+\delta_k+e_{ijk}$$

于是可完全采用两因素有交互作用及随机区组设置的方差分析方法．

（三）部分双列杂交

设有 p 个亲本．部分双列杂交是指每一个亲本都与其他 $p-1$ 个亲本中的 $s(<p-1)$ 个杂交．如果不考虑正反交，那末共有 $ps/2$ 个杂交组合，因此 ps 必须为偶数．

部分双列杂交中最常用的是轮回设计．它是将第 $i(=1,2,\cdots,p)$ 个亲本与第 $k+i$，$k+i+1,\cdots,k+i+s-1$ 个亲本杂交，其中记 $k\triangleq(p+1-s)/2$（因此 p 与 s 必须是一奇一偶），并且当 $m>p$ 时第 m 个亲本就是指第 $m-p$ 个亲本．这里的模型是设杂交组合 (i,j) 产生的 F^1 代在第 k 个区组的表型值平均 x_{ijk} 可分解为

$$x_{ijk}=\mu+g_i+g_j+s_{ij}+b_k+e_{ijk}$$
$$(k=1,\cdots,c)$$

此时在约束条件

$$\sum g_i=\sum_j s_{ij}=\sum b_k=0\ (i=1,\cdots,p)$$

下参数 g_i（一般配合力）与 s_{ij}（特殊配合力）的最小二乘估计是 $\hat{g}_i$ 与 $\hat{s}_{ij}$：

$$A\hat{g}=q \quad 与 \quad \hat{s}_{ij}=\bar{x}_{ij}-\hat{g}_i-\hat{g}_j-\bar{x}$$

其中 A 为 $p\times p$ 矩阵，它在第 $i(=1,\cdots,p)$ 行上除第 i 个元素为 s，第 $k+1$ 至 $k+i+s-1$（当 $m>p$ 时第 m

就是指第 $m-p$) 个元素为1外，其余都为零，$\bar{x}$ 为样本平均，$\hat{g} \triangleq (\hat{g}_1, \cdots, \hat{g}_p)'$，$q \triangleq (q_1, \cdots q_p)'$，$\bar{x}_{ij} \triangleq \frac{1}{c}\sum_{k=1}^{c} x_{ijk}$ 及 $q_i \triangleq \sum_j (\bar{x}_{ij} - \bar{x})$ $(i = 1, \cdots, p)$。接着还可以在一些假设下给出这些参数差异的显著性检验。

八、遗传型与环境的互作

(一) 互作的分析

在有多种遗传型与多种特定环境（这里可包括各个特定的地区、年份、培育条件或药剂处理等)时，常常需要分析基因型与环境的互作。例如，若有第 i 个遗传型于第 j 年份在第 k 个地区的第 m 次重复试验的表型值平均，记为 x_{ijkm}，则这里的模型可将 x_{ijkm} 分解为

$$x_{ijkm} = \mu + g_i + (gy)_{ij} + (gl)_{ik} + (gly)_{ijk} + e_{ijkm}$$

这是一种三因素有互作的方差分析。

(二) 遗传型稳定性的分析

第 i 种遗传型(或品种)在第 j 种特定的环境(地区、年份或地区×年份等) 下第 k 次重复试验的表型值平均记为 x_{ijk}。这里的模型是设 x_{ijk} 可分解为

$$x_{ijk} = \mu + g_i + l_j + (gl)_{ij} + b_{ik} + e_{ijk}$$
$$(i = 1, \cdots, a;\ j = 1, \cdots b;\ k = 1, \cdots, c)$$

当试验中未设置随机区组时上述 b_{ik} 取消。

因为是比较这 a 种遗传型的稳定性，所以这里应为固定模型，可求得参数的最小二乘估计 $\hat{g}_i$，$\hat{l}_j$ 与 $\widehat{(gl)}_{ij}$。现记 α_i 为 $\widehat{(gl)}_{ij}$，依 $\hat{l}_j$ 的回归系数，又记

$$\lambda_i \triangleq \frac{c}{b-2}\sum_{j=1}^{b}[(\widehat{gl})_{ij}-\alpha_i\hat{l}_j]^2/\widehat{\sigma^2}$$

其中 $\widehat{\sigma^2}$ 为试验中随机误差的方差估计. 当 $\alpha_i=-1$ 且 $\lambda_i\leqslant 1$ 时，遗传型 i 基本上不受环境的影响，所以可称此品种是完全稳定的[44]. 当 $\alpha_i=0$ 且 $\lambda_i\leqslant 1$ 时，遗传型 i 与环境的互作基本上没有，所以可称此品种是平均稳定的.

参 考 文 献

[1] G. 孟德尔著，吴仲贤译，《植物杂交的实验》，科学出版社，1957.
[2] Hardy G. H., *Science*, **28**, 49—50 (1908).
[3] G. H. 哈代著，徐瑞云、王斯雷译，《富里埃级数》，上海科学技术出版社，1978.
[4] G. H. 哈代等著，越民义译《不等式》，科学出版社，1965.
[5] 李汝祺等编，《遗传学》，中国大百科全书出版社，1983.
[6] 杨纪珂著，《数量遗传基础知识》，科学出版社，1979.
[7] 杨纪珂，遗传，**2**(4)，38—41(1980).
[8] D. S. 法尔康纳著，杨纪珂等译，《数量遗传学概论》，科学出版社，1965.
[9] R. G. D. 斯蒂尔等著，杨纪珂等译，《数理统计的原理和方法》，科学出版社，1979.
[10] E. J. 加德纳著，杨纪珂等译，《遗传学原理》，科学出版社，1984.
[11] 刘祖洞等编，《遗传学》，人民教育出版社，1981.
[12] 木村资生著，刘祖洞译，《群体遗传学的数学理论》，上海科学技术出版社，1961.
[13] 吴仲贤著，《统计遗传学》，科学出版社，1979.
[14] 马育华编著，《植物育种的数量遗传学基础》，江苏科技出版社，1982.
[15] 马育华，遗传，**4**(1)，1—4(1982).
[16] 张尧庭、方开泰著，《多元统计分析引论》，科学出版社，1982.
[17] 陈希孺著，《数理统计引论》，科学出版社，1981.
[18] 杨达，遗传学报，**10**，144—149；223—229(1983).
[19] 张全德，浙江农业大学学报，**9**(4)，351—359(1983).
[20] 刘来福，遗传学报，**6**(3)，349—355(1979).
[21] 刘垂玕、刘来福，遗传，**7**(4)，12—14(1985).
[22] 刘垂玕，安徽农学院学报，(1)，23—29 (1985).
[23] 杨德、戴君惕，遗传学报，**9**(3)，188—195(1982).
[24] 戴君惕等，遗传学报，**10**(5)，375—383(1983).
[25] 杨义群，浙江农业大学学报，**10**(4)，461—466(1984).
[26] 杨义群，自然杂志，**6**(4)，313—314(1983).

[27] 复旦大学编，《概率论》(第三册)，人民教育出版社，1983.
[28] 李景均著，吴仲贤译，《群体遗传学》，农业出版社，1981.
[29] 蓝巨生编著，《作物遗传参数统计法》，河北人民出版社，1982.
[30] K. 马瑟等著，冯午等译，《生统遗传学导论》，农业出版社，1981.
[31] W. B. 马塞著，盖钧镒译，《数量遗传学原理》，江苏科技出版社，1979.
[32] W. B. 马瑟尔著，梁中宇译，同上，人民教育出版社，1979.
[33] L. M. 库克著，汉槎译，《群体遗传学》，科学出版社，1981.
[34] 向井辉美著，隋文彬译，《群体遗传学》，吉林科技出版社，1984.
[35] 根井正利著 王家玉译，《分子群体遗传学与进化论》，农业出版社，1983.
[36] Harvey R. 著，郭卓元等译，畜牧与兽医(增刊)，1—54(1984).
[37] Bennett J. H., *Ann. Eugen.* **18**, 311—317 (1954).
[38] Buri P., *Evolution*, **10**, 367—402 (1956)
[39] Lewontin R. C. *et al.*, *Evolution*, **14**, 458—472 (1960).
[40] Wallace B., "Topics in Population Genetics", Norton, New York, 1968.
[41] Crow J. F. *et al*, "An Introduction to Population Genetics Theory", Harper, New York, 1970.
[42] ————, *Amer. J. Hum. Genet.*, **24**, 1—10(1972).
[43] Nei, M., *Genetics*, **68**, 169—184(1971).
[44] Tai G. C. C., *Crop Science*, **11**, 184—190(1971).
[45] Johnson F. M., *Genetics*, **68**, 77(1971).
[46] Hill W. G., *Theoret. Popul. Biol.*, **3**, 278—289(1972).
[47] Kimura M. *et al.*, "Theoretical Aspects of Population Genetics", Princeton Univ. Press, 1971.
[48] ————, *Genetics*, **75**, 199—212(1973).
[49] Gillespie J. H, *Genet. Res.* **21**, 115—120(1973).
[50] Mukai T. *et al.*, *Genetics*, **86**, 175(1977).
[51] Li C. C., "First Course in Population Genetics", Boxwood Press, 1978.
[52] Ewens W. J., "Mathematical Population Genetics", Biomath. Vol. 9, Springer-Verlag, New York, 1979.
[53] Bulmer M. G., "The Mathematical Theory of Quantitative Genetics", Clarendon Press, Oxford, 1980.
[54] Gale J. S., "Population Genetics", Blackie, London, 1980.
[55] Falconer D. S., "Introduction to Quantitative Genetics", Second Edition, Longman, New York, 1981.
[56] Karlin S. *et al.*, "A Second Course in Stochastic Processes", Academic Press, New York, 1981.
[57] Turelli M., *J. Math Biology*, **13**, 115—129(1981).
[58] Jain J. P., "Statistical Techniques in Quantitative Genetics", New Delhi, 1982.
[59] Mather K. *et al.*, "Biometrical Genetics", Third Edition, Chapman and Hall, London, 1982.

[60] Kimura M., *Proc. Natl. Acad. Sci., U. S.*, **41**, 144—150(1955).
[61] ————, *Genetics*, **47**, *713—719(1962)*.
[62] ————, "The Neutral Theory of Molecular Evolution", Cambridge Univ. Press, 1983.
[63] Singh O. *et al.*, *Theoret. Appl. Genet.*, **67**, 541—545(1984).
[64] 刘来福等编著，《作物数量遗传》，农业出版社，1984。